

SEGURIDAD de la INMUNOTERAPIA:

ESTUDIO sobre la INCIDENCIA y FACTORES de RIESGO de las REACCIONES SISTEMICAS por INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA ALÉRGENO-ESPECIFICA

Tesis Doctoral de

Alfredo Iglesias Cadarso

Directores

Dr. Juan Antonio Vargas Núñez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de
Madrid

Dr. Antonio Pérez Pimiento

Servicio de Alergia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Agradecimientos

Al Dr. J.A. Vargas por dirigirme en este trabajo y en muchas más cosas que él no sabe; y al Dr. Antonio Pérez Pimiento por su codirección.

A la Dra. Cristina Fernández del Hospital Clínico de Madrid por su ayuda en el trabajo estadístico; y al Dr. Fernando de la Torre y a Dña. Isabel Millán por lo mismo.

A todas las enfermeras de nuestra unidad (Sonia de Torres, Ángela Álvarez, Isabel Delgado, Kati Rengifo, Dioni Álvarez, Inmaculada Ramos, Ana Herrera y Lucía Díaz) que han administrado todas las dosis y me han ayudado en la recogida de datos y en el trabajo de todos los días.

A la Dra. Rosa de la Fuente, Dra. Mar Reaño, Dr. A. García Cubero, Dra. M. Rodríguez Mosquera, a la Dra. Ribelles y algunos más por la suma de empujones para terminar este trabajo.

A mi familia; y, sobre todo, a la Dra. Pilar Hernández Weigand, mi mujer, por todo.



Tabla de Contenido

Introducción	19
Revisión sobre el Tema.....	24
Historia	24
Mecanismo de Acción	26
Modificaciones de los Niveles de Anticuerpos.....	26
Células Efectoras	28
Células Reguladoras.....	28
Indicaciones	31
Consideraciones previas para iniciar la Inmunoterapia.....	32
Indicaciones Específicas.....	33
Contraindicaciones.....	35
Contraindicaciones Absolutas.....	35
Contraindicaciones Relativas.....	35
Eficacia.....	36
Alérgenos Inhalados	36
Himenópteros.....	37
Seguridad.....	38
Efectos Adversos	38
Factores de Riesgo de las Reacciones Sistémicas.....	44
Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica	52
Estandarización de Extractos Alergénicos	52
Práctica Clínica	56

Hipótesis	71
Objetivos	73
Objetivos Generales.....	73
Objetivos Específicos	73
Material y Métodos.....	76
Diseño del Estudio – Planteamiento Metodológico	76
Población de Estudio	77
Variables	80
Variables de los Pacientes.....	80
Variables de los Extractos.....	83
Variables de las Dosis.....	84
Origen y Recogida de Datos	87
Análisis Estadístico	90
Resultados.....	94
Pacientes.....	94
Caracterización de las Poblaciones.....	94
Factores de Riesgo de las R. Inmediatas Sistémicas (RIS) en los pacientes.....	107
Factores de Riesgo de las R. Tardías Sistémicas (RTS) en los pacientes	115
Dosis- Extractos	119
Caracterización de las Dosis en cada Grupo	119
Factores de Riesgo de las R. Inmediatas Sistémicas (RIS) en las dosis	130

Factores de Riesgo de las R. Tardías Sistémicas (RTS) en las dosis	141
Nuevas Pautas	149
Resumen de Resultados.....	153
Evolución de la Población (1994-99 / 1999-2005).....	153
Factores de Riesgo de los PACIENTES.....	154
Factores de Riesgo de las DOSIS	154
Discusión de Resultados	157
Características y Evolución de la Población.....	158
Reacciones adversas.....	165
Factores de Riesgo de las Reacciones Inmediatas Sistémicas.....	168
Factores de Riesgo de las Reacciones Tardías Sistémicas	172
Modificaciones de los Procedimientos de Seguridad	174
Estabilización del Asma sintomática al menos una semana retrasando la dosis prevista.....	175
Modificar la Pauta de administración reduciendo la dosis en el caso de caída asintomática del PEF => 15% en la dosis previa.	176
Modificar la pauta reduciendo la dosis en caso de Reacción Tardía Local.....	176
Empleo de pautas agrupadas (<i>rush</i> y <i>cluster</i>).....	177
Conclusiones.....	179
Bibliografía	183
Bibliografía general	198

Índice de Tablas

Tabla 1. Posibles causas de reacción sistémica según su etiología.....	44
Tabla 2. Equipo necesario para el tratamiento de reacciones adversas.....	59
Tabla 3. Tratamiento de las reacciones adversas.	62
Tabla 4. Gradación de las Reacciones Sistémicas	67
Tabla 5. Variables del paciente.....	82
Tabla 6. Variables de los extractos.....	83
Tabla 7. Pautas rápidas	84
Tabla 8. Variables de dosis.....	86
Tabla 9. Tabla de contingencia de la edad en categorías por grupos de población.....	96
Tabla 10. Tabla de contingencia del diagnóstico en cada grupo de pacientes.....	97
Tabla 11. Tabla de contingencia del grado de polisensibilización en cada grupo.	101
Tabla 12. Tabla de contingencia: Tipos de vivienda por grupos.	102
Tabla 13. Tabla de contingencia N° de Dosis - Grupo.	104
Tabla 14. Tabla de contingencia de RIS según el diagnóstico.....	110
Tabla 15. Asociación de RIS con la sensibilización a malezas.	111
Tabla 16. Asociación de RIS con la sensibilización a hongos.....	111
Tabla 17. Asociación de RIS con el grado de polisensibilización.....	111
Tabla 18. Modelo de regresión logística para RIS incluyendo el Grupo como variable de ajuste.	113
Tabla 19. Modelo de regresión logística para RIS sin incluir el Grupo ni el N° de Dosis como variables de ajuste.	113

Tabla 20. Modelo de regresión logística para RIS en pacientes asmáticos.	114
Tabla 21. Tabla contingencia de RTS en relación con la exposición ocupacional.	116
Tabla 22. Modelo de regresión logística para RTS, incluyendo el GRUPO como variable de ajuste.	117
Tabla 23. Modelo de regresión logística para RTS sin incluir el grupo como variable de ajuste, ni el N° de Dosis.	117
Tabla 24. Modelo de regresión logística para RTS en los pacientes asmáticos..	118
Tabla 25. Distribución de dosis por fabricante.	120
Tabla 26. Distribución de dosis por pauta y composición.	120
Tabla 27. Tabla de dosis según el vial.	122
Tabla 28. Reacciones Inmediatas Sistémicas (RIS)	123
Tabla 29. Reacciones Tardías Sistémicas (RTS).	123
Tabla 30. Tabla de contingencia. Tipo de extracto según el grupo de pacientes.	124
Tabla 31. Tabla de contingencia. Composición de los extractos.	125
Tabla 32. Tabla de contingencia. Tipos de pautas empleadas en cada grupo (número de dosis).	126
Tabla 33. Tabla de contingencia. Vial - Grupo	126
Tabla 34. Incidencia de la Caída del PEF según el grupo.	128
Tabla 35. Resumen de REACCIONES SISTÉMICAS (RIS y RTS) por dosis según el grupo.	129
Tabla 36. Tabla de contingencia RIS - Edad (en 3 tramos).	130
Tabla 37. Tabla de contingencia Sexo - RIS.	131
Tabla 38. Estimación del riesgo. Sexo - RIS.	132

Tabla 39. Tabla de contingencia diagnóstico - RIS.	132
Tabla 40. Tabla de contingencia gravedad del asma - RIS.....	132
Tabla 41. Tabla de contingencia sensibilización a hongos - RIS.	133
Tabla 42. Estimación del Riesgo. Sensibilización a hongos - RIS.	133
Tabla 43. Tabla de contingencia. Sensibilización a epitelio de perro - RIS	133
Tabla 44. Estimación del riesgo. Sensibilización a epitelio de perro - RIS.....	134
Tabla 45. Tabla de contingencia. Sensibilización a Gato - RIS.....	134
Tabla 46. Estimación del riesgo. Sensibilización a epitelio de Gato - RIS	134
Tabla 47. Tabla de contingencia. Composición - RIS.....	135
Tabla 48. Tabla de contingencia. Caída del PEF previa > 15% - RIS.....	136
Tabla 49. Estimación de riesgo. Caída del PEF previo > 15% - RIS.	136
Tabla 50. Tabla de contingencia. RIS previa - RIS.....	137
Tabla 51. Resultado del análisis multivariable para RIS en las dosis del primer grupo.	138
Tabla 52. Resultado del análisis multivariable para RIS en las dosis del segundo grupo. (Modelo Inconsistente).	139
Tabla 53. Resultado del análisis multivariable para RIS en todas las dosis (Grupo General).	140
Tabla 54. Resultado del análisis multivariable para RIS en los pacientes asmáticos.	140
Tabla 55. Tabla de contingencia. Humedad en la vivienda - RTS	141
Tabla 56. Tabla de contingencia. Fabricante - RTS.	141
Tabla 57. Pruebas de Chi cuadrado. Fabricante - RTS	142
Tabla 58. Tabla de contingencia. Vial - RTS	142
Tabla 59. Tabla de contingencia. RTL en dosis previa - RTS.....	142

Tabla 60. Prueba Chi cuadrado. RTL en dosis previa - RTS.	143
Tabla 61. Estimación del riesgo. RTL en dosis previa – RTS.	143
Tabla 62. Tabla de contingencia. RTS en la dosis previa - RTS.....	143
Tabla 63. Estimación del riesgo. RTS en la dosis previa - RTS.....	143
Tabla 64. Análisis multivariable de las RTS en las dosis de la primera fase.	146
Tabla 65. Análisis multivariable de los factores de riesgo de las RTS en las dosis de la segunda fase.	147
Tabla 66. Análisis multivariable de los factores de riesgo de RTS en todas las dosis (grupo general).	147
Tabla 67. Análisis multivariable de los factores de riesgo de RTS en todas las dosis de pacientes asmáticos.	148
Tabla 68. Tabla de contingencia entre las RIL y los tipos de Iniciación.	150
Tabla 69. Tabla de contingencia de las RTS y los tipos de iniciación.....	150
Tabla 70. Asociación (Chi cuadrado) de RTS y tipos de iniciación.....	151
Tabla 71. RIS según pautas (Dosis Segunda Fase).	151
Tabla 72. RTS según pautas (Dosis Segunda Fase).	152

Índice de Figuras

Figura 1. Evolución de los niveles de anticuerpos y test cutáneos con la inmunoterapia.	27
Figura 2. Propiedades antialérgicas potenciales de la IL10 (26).....	29
Figura 3. Formulario de recogida de datos de inmunoterapia (EAACI 1993).	69
Figura 4. Cronograma.	77
Figura 5. Área 6 de la Comunidad de Madrid.	78
Figura 6. Formulario de Pacientes.	87
Figura 7. Formulario de Extractos.	88
Figura 8. Formulario de Dosis.	89
Figura 9. Lugar de procedencia de los pacientes (%).	94
Figura 10. Distribución del sexo en los grupos de pacientes.	95
Figura 11. Diagrama de cajas e histogramas de la edad y su distribución en cada grupo.	96
Figura 12. Gráfico de barras de la gravedad del asma en cada grupo.	97
Figura 13. Distribución de pacientes inestables en cada grupo.	98
Figura 14. Gráficos de barras de la sensibilización en cada grupo y de los pacientes monosensibilizados.	99
Figura 15. Diagramas de cajas con las asociaciones significativas de la edad con el diagnóstico y las sensibilizaciones.	100
Figura 16. Sensibilización de los pacientes según el sexo.	101
Figura 17. Histograma del grado de polisensibilización.	102
Figura 18. Gráficos de barras de las características de la exposición por grupos.	103

Figura 19. Diagrama de cajas e histogramas con el número de dosis por paciente agrupadas por grupo (fase de estudio).....	104
Figura 20. Reacciones sistémicas por grupos.....	106
Figura 21. Gráfico de barras de las RIS en cada grupo.....	107
Figura 22. Asociación de RIS con el sexo.....	108
Figura 23. Asociación de RIS con la edad (<> 10 años).....	108
Figura 24. Asociación de RIS con el número de dosis.....	109
Figura 25. Asociación de RIS con la caída del PEF (inestable).....	109
Figura 26. Asociación de RIS con la gravedad del asma.....	110
Figura 27. Asociación entre RTS y el sexo.....	115
Figura 28. Asociación entre RTS y el número de dosis.	116
Figura 29. Histograma de la distribución del número de dosis por paciente (Grupo 0).....	119
Figura 30. Histograma de las dosis administradas en la UIT por fechas.....	121
Figura 31. Porcentaje de dosis administradas por cada enfermera.....	122
Figura 32. Número de dosis de cada composición según la fase (Grupo) de estudio.....	125
Figura 33. Diagrama de cajas e histogramas de el tiempo entre cada dosis y el comienzo de la IT.....	127
Figura 34. Diagrama de cajas para la edad en el momento de la dosis, agrupada según la presencia o no de RIS.	131
Figura 35. Asociación y diagramas de cajas de N° de dosis, edad actual y meses desde el comienzo agrupadas por RIS.....	137
Figura 36. Diagramas de cajas para las variables edad actual y meses desde el inicio de la IT, agrupadas según RTS (Sí/No).	144

Índice de Figuras

Figura 37. Histograma del mes desde el inicio de la IT en que se producen las RTS.	145
Figura 38. Gráfico de barras del porcentaje y número de dosis administradas de cada tipo de pauta.....	149

Abreviaturas

<i>AAAAI</i>	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
<i>AINES</i>	<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>
<i>AP</i>	<i>Atención Primaria</i>
<i>APC</i>	<i>Antigen presenting cell (Célula presentadora de antígeno)</i>
<i>BSACI</i>	<i>British Society of Allergy and Clinical Immunology</i>
<i>CAM</i>	<i>Comunidad Autónoma de Madrid</i>
<i>CD</i>	<i>Cluster de Diferenciación (Receptor de Superficie Celular)</i>
<i>cm</i>	<i>centímetros</i>
<i>CSM</i>	<i>Committee on Safety on Medicines</i>
<i>cols.</i>	<i>colaboradores</i>
<i>CpGs</i>	<i>oligonucleótidos ricos en Citosina y Guanina</i>
<i>DCs</i>	<i>Células Dendríticas</i>
<i>EAACI</i>	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
<i>FEV1</i>	<i>Volumen Espiratorio en el primer segundo</i>
<i>FR</i>	<i>Factor de Riesgo</i>
<i>g</i>	<i>gramos</i>
<i>GPC</i>	<i>Guía de Práctica Clínica</i>
<i>HTA</i>	<i>Hipertensión arterial</i>
<i>IC</i>	<i>Intervalo de confianza</i>
<i>IECAS</i>	<i>Inhibidores del Enzima convertidor de angiotensina</i>
<i>IL2</i>	<i>Interleucina 2</i>
<i>IL4</i>	<i>Interleucina 4</i>
<i>IL10</i>	<i>Interleucina 10</i>
<i>IT</i>	<i>Inmunoterapia</i>
<i>LT</i>	<i>Linfocito T</i>
<i>LT reg</i>	<i>Linfocito T regulador</i>
<i>LTh</i>	<i>Linfocito T helper</i>
<i>MBE</i>	<i>Medicina basada en la evidencia</i>
<i>min.</i>	<i>minutos</i>

Abreviaturas

<i>ml</i>	<i>mililitros</i>
<i>MPL</i>	<i>Mono Fosforil Lípidos</i>
<i>OMS</i>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
<i>PEF</i>	<i>Pico de Flujo espiratorio (Peak Flow)</i>
<i>PFRs</i>	<i>Pruebas de Función Respiratoria</i>
<i>RCP</i>	<i>Reanimación Cardiopulmonar</i>
<i>RIL</i>	<i>Reacción Inmediata Local</i>
<i>RIS</i>	<i>Reacción Inmediata Sistémica</i>
<i>RTL</i>	<i>Reacción Tardía Local</i>
<i>RTS</i>	<i>Reacción Tardía Sistémica</i>
<i>SEAIC</i>	<i>Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica</i>
<i>SSF</i>	<i>Suero Salino Fisiológico</i>
<i>TGFβ</i>	<i>Factor modificador del crecimiento beta</i>
<i>TSA</i>	<i>Thoracic society of Australia and New Zealand</i>
<i>U</i>	<i>U de Mann - Witney</i>
<i>UIT</i>	<i>Unidad de Inmunoterapia</i>
<i>μg</i>	<i>microgramos</i>
<i>χ²</i>	<i>Chi cuadrado</i>



Introducción

La Inmunoterapia alérgeno específica (IT) es la práctica de administrar gradualmente cantidades crecientes de un producto alergénico a un paciente alérgico para reducir los síntomas asociados con la exposición subsiguiente al alérgeno. El actual término “vacuna” hace hincapié en su capacidad para modificar la respuesta inmunológica específica del paciente al antígeno administrado (1).

Junto con las medidas de evitación, el tratamiento farmacológico y la educación al paciente, constituye los pilares del tratamiento de las enfermedades alérgicas. Ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgica y la anafilaxia por himenópteros; cuyo mecanismo básico de producción es una hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs; esto es, mediada por IgE.

La indicación de la Inmunoterapia se establece después de un diagnóstico alergológico etiológico de la enfermedad del paciente, en el que, además, se demuestre que la sintomatología del paciente es causada por un mecanismo IgE mediado, en ausencia de contraindicaciones y después de un análisis del beneficio esperable y de los costes y riesgos del tratamiento adecuándolo a cada enfermo. Es necesario, por otro lado, disponer de extractos alergénicos de calidad y administrarlos a dosis óptimas durante un tiempo prolongado.

Aunque las reacciones adversas secundarias a la administración de inmunoterapia son poco frecuentes, siempre existe la posibilidad de provocar un cuadro de anafilaxia con riesgo para la vida en el paciente, que está recibiendo una sustancia a la que es alérgico. Este tipo de reacción adversa sistémica limita el empleo de la inmunoterapia. Se desconoce la incidencia de reacciones sistémicas en la práctica clínica diaria fuera de ensayos

controlados, y son pocos los factores de riesgo que conocemos para reducir esa incidencia. Las guías de práctica clínica (GPCs) para la administración de inmunoterapia permiten seguir unos protocolos de actuación que pueden reducir las reacciones adversas y su gravedad, especialmente aquellas que puedan ser causadas por errores en la prescripción o administración. Pero, debido a la diversidad de pacientes, extractos, antígenos, pautas etc., no conocemos exactamente los factores de riesgo que pueden estar implicados en el desarrollo de las reacciones adversas.

La recogida sistemática de datos de seguridad de la inmunoterapia con las herramientas adecuadas, nos puede permitir conocer los factores de riesgo de las vacunas que estamos pautando en nuestras consultas a nuestros pacientes concretos. El lugar idóneo para realizar estos estudios es la Unidad de Inmunoterapia, concebida como un Hospital de Día con el personal cualificado, los medios técnicos y los procedimientos protocolizados para la administración de inmunoterapia y el tratamiento inmediato de las reacciones adversas en condiciones de máxima seguridad. Conocidos los factores de riesgo podemos diseñar intervenciones específicas que complementen o adapten los procedimientos recomendados por las Guías de Práctica Clínica en nuestras Unidades, con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas potencialmente graves. De este modo, la recogida de datos de seguridad de los tratamientos que administramos y su análisis para el conocimiento sobre los riesgos a los que exponemos a los pacientes y mejorar su seguridad resultan, a nuestro entender, un imperativo ético.

Igualmente, con estos conocimientos, podremos informar a los pacientes en términos realistas de los riesgos de la vacunación alérgeno-específica.

Por otro lado, en nuestro entorno sociosanitario, la inmensa mayoría de la inmunoterapia prescrita por los alergólogos, se administra en los centros de Atención Primaria, donde no existen los protocolos de seguridad adecuados ni el conocimiento específico sobre el riesgo de reacciones adversas y su

manejo práctico. Los procedimientos de seguridad y la información generados en las unidades de inmunoterapia deben llegar a los Centros de Atención Primaria (AP) para mejorar la seguridad de los pacientes que la reciben, y la de los profesionales que la administran. Esta tarea de formación deben realizarla los profesionales de Atención Especializada con sus conocimientos basados en la evidencia; pero, además también, en la experiencia de administrar vacunas alérgicas en las Unidades de Inmunoterapia.

El presente trabajo se basa en la recogida de variables de seguridad de todas las dosis de inmunoterapia alérgico específica administradas en la Unidad de Inmunoterapia del Centro de Especialidades de Argüelles (CEA) que atiende principalmente uno de los distritos sanitarios en que se divide el Área 6 de la Comunidad de Madrid, con una población aproximada de 200000 habitantes. Todas las vacunas administradas en la unidad fueron prescritas por los alergólogos del centro y administradas por las enfermeras de la Unidad siguiendo, para su administración, las recomendaciones de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2) y la Guía de Práctica Clínica del Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) (3) de 1993. El registro de parámetros de seguridad se realizó por las enfermeras administradoras con una aplicación informática basada en los formularios para recogida de datos de las guías mencionadas. Se registraron todas las dosis administradas desde 1994 en dos periodos. Las dosis registradas hasta julio de 1999 sirvieron para conocer los factores de riesgo implicados en las reacciones adversas y diseñar estrategias que permitieran reducir su incidencia y gravedad. Los registros de datos desde agosto de 1999 hasta diciembre de 2005 se han analizado para comprobar la eficacia de las medidas que se adoptaron y volver a estudiar nuevos factores de riesgo en un proceso que se pretende de aprendizaje y mejora continua.

Para la revisión de la literatura se ha consultado la base de datos Medline ofrecida en Internet por PubMed (National Library of Medicine,

EEUU), aplicando los términos descriptores “Allergen Immunotherapy” o “desensitisation” o “hyposensitisation”, y “safety”, “side effects”, “adverse effects”, “fatalities”, “Guidelines”, “Position Paper”, “Practice Parameter” o “Anaphylaxis”. Se realizó la búsqueda mediante el sistema Thesaurus y en lenguaje libre acotado a los campos Title (título) y Abstract (resumen). También se han consultado las bases de datos Current Contents y Science Citation Index – Scisearch, Excerpta Medica – Embase y la base de datos de la publicación oficial de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, así como los tratados de referencia en Alergología. Posteriormente se realizó una búsqueda accesoria entre las reseñas bibliográficas de cada uno de los trabajos seleccionados.

Igualmente se accedió a la base de datos de la fundación Cochrane de la que se obtuvieron las revisiones sistemáticas sobre inmunoterapia con alérgenos que hay en la misma.



Revisión sobre el Tema

La Inmunoterapia alérgeno específica es la práctica de administrar gradualmente cantidades crecientes de un producto alergénico a un paciente alérgico para reducir sus síntomas asociados a la exposición a ese alérgeno.

La IT alérgeno específica induce tolerancia clínica e inmunológica, tiene eficacia a largo plazo y puede prevenir la progresión de la enfermedad alérgica. La IT también mejora la calidad de vida de los pacientes alérgicos (1;4). No obstante no está exenta de riesgos que pueden limitar su empleo.

Historia

En el siglo XIX Bostock (5) describe lo que sería después conocido como fiebre del heno, y sería 70 años después cuando Wyman identifica el polen como la causa del “catarro otoñal”, confirmándolo Blackey (6) un año después. En estas fechas Jenner, Pasteur y Koch sientan las bases de la inmunización activa en múltiples enfermedades. En 1900 Curtis (7) administra extractos acuosos de ciertos pólenes a sujetos afectados de fiebre del heno, obteniendo una aparente mejoría. Finalmente en 1911 Noon (8), reconocido como el padre de la inmunoterapia alérgeno-específica, realiza los primeros ensayos clínicos con esta nueva terapéutica, basándose en que la Fiebre del Heno era causada por una “toxina” del polen que podría ser neutralizada por una “antitoxina específica” mediante una inmunización activa de los pacientes con extractos de polen vía subcutánea. Entre 1915 y 1955 asistimos a la etapa de desarrollo y expansión de la inmunoterapia. Se identifican múltiples pólenes como alérgenos, además de otras sustancias, y se cambia el

concepto de toxina por el de alérgeno, que lleva también al nuevo concepto de hiposensibilización. Se considera entonces a la IT subcutánea como una terapia eficaz para la rinitis y el asma; no obstante, aparece la idea de la falta de estandarización de los extractos alérgicos y se pasa de las unidades Noon a medir la cantidad de nitrógeno proteico, teniendo en cuenta que esta medida no siempre se correlacionaba con la potencia de los extractos. En esta segunda etapa, Levin y Coca (9;10) demuestran que en la fase inicial de tratamiento se produce un incremento de “reaginas séricas” que explicaría el hecho de que, precisamente en ese momento, sean más frecuentes las reacciones adversas sistémicas. Posteriormente se correlaciona la mejoría clínica con una reducción de reaginas y la presencia de un factor sérico transferible, probablemente un anticuerpo bloqueante. Al final de este periodo estamos ante un tratamiento considerado generalmente eficaz, pero cuya utilización no está bien controlada, especialmente respecto a los métodos de administración, dosis, pautas y potencia y estabilidad de los extractos (11).

En el último periodo, en los últimos 50 años, nos enfrentamos al reto de demostrar fehacientemente la eficacia de la inmunoterapia, con la necesidad de detallar las pautas, los extractos e indicaciones para la mejor relación coste/beneficio. Para ello se realizan, en colaboración con la industria, mejoras en la caracterización antigénica, formas galénicas, y técnicas diagnósticas y de seguimiento. Se realizan múltiples ensayos clínicos controlados doble ciego aleatorizados con antígenos estandarizados, midiendo la eficacia según síntomas registrados por el paciente, consumo de medicación y reducción de la sensibilidad en el órgano de choque. Varios meta-análisis (12-14) sobre eficacia de la inmunoterapia sitúan esta modalidad terapéutica en el nivel de medicina basada en la evidencia. En esta fase, y gracias a la aparición de GPCs de varias organizaciones internacionales sobre inmunoterapia la metodología se sistematiza (15-21). Se recogen los efectos adversos y se comienzan a estudiar los factores de riesgo asociados a los mismos. Las técnicas de biología molecular e inmunológica y el conocimiento sobre los antígenos han mejorado la estandarización de los

extractos para inmunoterapia y permiten hablar de unidades de masa, es decir en microgramos de antígeno mayoritario en cada dosis, con lo que pueden comenzar a definirse las dosis óptimas.

Actualmente la inmunoterapia se ha demostrado como un tratamiento eficaz, claramente superior al placebo; y, en general, seguro con pólenes, ácaros, epitelios animales, hongos y veneno de himenópteros si se siguen los procedimientos adecuados.

Mecanismo de Acción

No está completamente aclarado aún el mecanismo de acción de la inmunoterapia, pero el conjunto de hallazgos parecen coincidir en que la IT eficaz se asocia a modificaciones en las funciones de los linfocitos T que tienden a restaurar el desbalance entre actividades Th2 y Th1 de modo que predomine la respuesta Th1 antígeno específica sobre la Th2 característica de los procesos alérgicos (22-24).

La IT reduce las fases inmediata y tardía de la reacción alérgica tras exposición al antígeno actuando sobre los mecanismos humorales y celulares de la respuesta inmune (25;26).

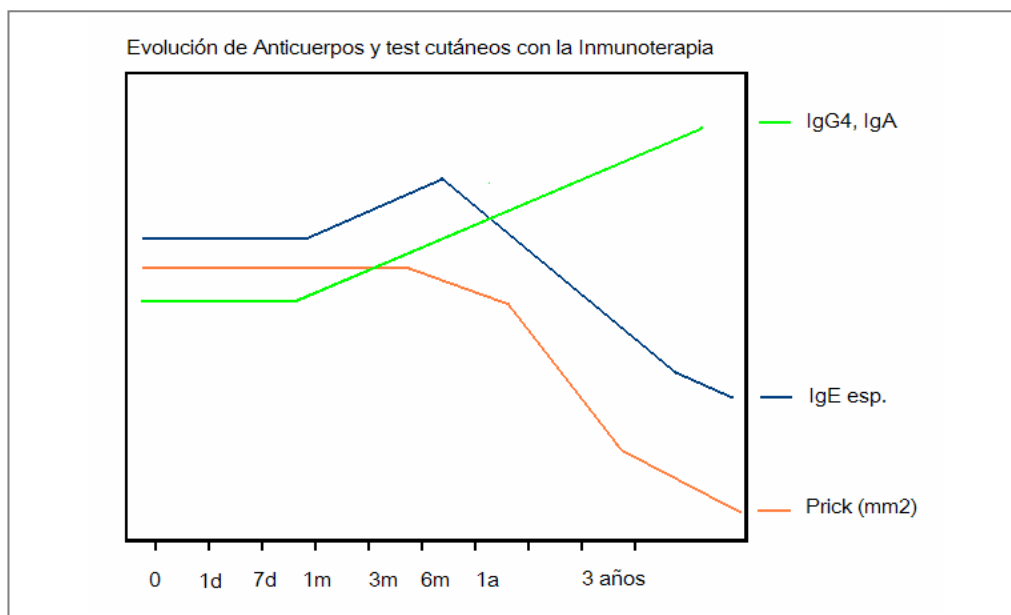
Modificaciones de los Niveles de Anticuerpos

Al inicio de la inmunoterapia, y a lo largo de semanas, se produce un incremento de IgE total y específica en sangre periférica, que disminuyen lentamente a lo largo de meses hasta niveles previos o incluso menores que los anteriores al comienzo de la IT (27) (figura 1).

También se detecta un incremento de la IgG específica (sobre todo IgG1 y muy especialmente IgG4) (28) de comienzo más lento (semanas); y, en algunos pacientes, se ha detectado un incremento de la IgA específica

aproximadamente a los 2 meses de comenzar la IT. El cociente IgG4 / IgE específicas se ha relacionado en algunos estudios con la eficacia de la vacunación, pero de forma inconsistente, tal vez porque lo sucedido en sangre periférica no es un reflejo exacto de las modificaciones a nivel tisular (26).

Figura 1. Evolución de los niveles de anticuerpos y test cutáneos con la inmunoterapia.



La IgG4 específica podría tener varios efectos sobre la reacción alérgica que contribuyan a la mejoría clínica inducida por la IT.

La IgG4 (y en mucho menor grado otras IgGs o IgA) puede competir con la IgE en su unión al alérgeno reduciéndose así la activación de mastocitos y basófilos, pero también la captación y presentación de antígeno por parte de las APC al linfocito, al competir con los receptores específicos de superficie (Receptores Fc o CD) de aquellas. La IgG4 puede también competir sin provocar activación celular por los receptores de IgE (Rfcε1 y CD23) que portan las células presentadoras del antígeno.

Las IgGs específicas pueden actuar como anticuerpos bloqueantes mediante su unión al antígeno y receptores de baja afinidad (Rfc ϵ II) en Linfocitos B, Mastocitos y Basófilos formando agregados inhibidores (29;30).

Células Efectoras

Múltiples estudios encuentran que la IT reduce el reclutamiento de mastocitos, basófilos y eosinófilos en las mucosas expuestas a antígeno. Este efecto, que se ha asociado a mejoría clínica, y el anterior de modificación de anticuerpos, parecen depender de la acción de la IT alérgeno-específica sobre Linfocitos T CD4+, principalmente mediante la reorientación del fenotipo Th2 a Th1 de los LT con el consiguiente cambio en el perfil de citoquinas del proceso inflamatorio desencadenado por el alérgeno (31). De este modo, el “caldo” inflamatorio tendrá un predominio de IF γ e IL12 (fenotipo TH1), en lugar de IL4, IL5 e IL13 característicos de los TH2.

Estos cambios, junto con la cinética de la IgE, se han relacionado con la mejoría clínica inducida por la IT (32). Algunos ensayos no detectan estos cambios en los perfiles de citoquinas en sangre periférica, posiblemente porque los mayores cambios se deben valorar en los órganos diana. Por ejemplo, se ha encontrado que los CD4 de pacientes alérgicos expresan CXCR1 (Receptor de IL 8 que puede reclutar linfocitos), y que esta expresión se reduce drásticamente con la IT (33).

Células Reguladoras

Hallazgos recientes apuntan a que la IT eficaz induce poblaciones de linfocitos T reguladores que inhiben o modulan la actividad de los LTh1 y LTh2 mediante la secreción principalmente de IL10 y/o TGF β (34;35).

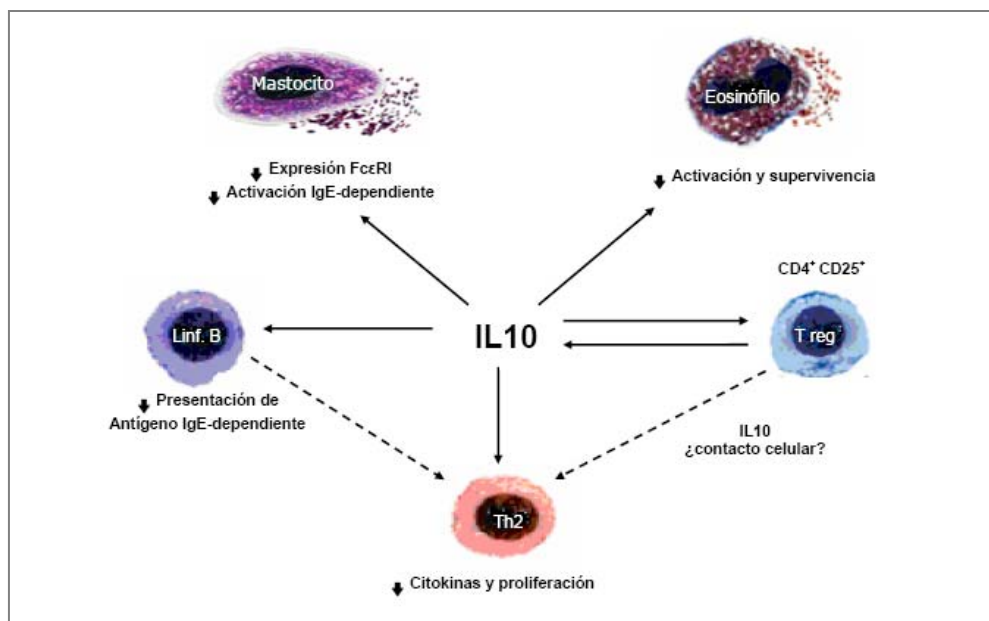
Aunque la anergia y la depleción clonales de células T son parte de la tolerancia natural, hay evidencias de que existen poblaciones T reguladoras

(Treg) que inducen la tolerancia a antígenos propios y externos. Estas células T son heterogéneas ($CD4^+CD25^+$ naturales, Tr1, Th3, CD8 reguladoras...) en función de sus marcadores de superficie y su perfil de secreción de citoquinas.

Parece que en la inducción de estas Treg juegan un papel básico las Células Dendríticas (DCs) inmaduras o especializadas que presentan el antígeno-alérgeno (36). En ratones sensibilizados, tras la provocación nasal con antígeno, se detectan DCs IL10+ en la mucosa nasal capaces de transferir tolerancia al pulmón a otros ratones. La inducción de DCs tolerógenas podría ser el primer eslabón del efecto de la IT, bien por acción directa sobre las DCs o por alterar las interacciones de las DCs con los LT.

Los linfocitos Treg son usualmente células anérgicas con escasa proliferación, pero muy sensibles a IL2. Pueden inhibir las respuestas TH1 y TH2 contra virus, bacterias, parásitos o alérgenos por contacto directo o factores como el $TGF\beta$ (Th3) o IL10 (Tr1). La inducción de LT reg por la IT parece ser específica (35). La IL10 parece jugar un papel central en la tolerancia inducida por la IT (figura 2).

Figura 2. Propiedades antialérgicas potenciales de la IL10 (26).



Las células T CD4⁺CD25⁺ naturales son de origen tímico y representan el 5% de células T sanguíneas; pero pueden ser generadas en la periferia por exposición sostenida a antígeno o de células T naive CD4⁺CD25⁻ estimuladas por TGFβ.

Las Tr1 (CD4⁺CD25⁻) producen IL10 y TGFβ en gran cantidad y pueden ser inducidas in Vitro de células T CD4⁺ naive por IL10, Vitamina D + DXM y ciertas células T CD4⁺CD25⁺ con integrinas α4β7.

Las poblaciones descritas como Th3 producen TGFβ, IL10 e IL4 y pueden ser inducidas por la administración oral de antígeno o por células CD4⁺CD25⁺ con integrinas α4β1.

Hay cada vez más evidencias del papel que pueden jugar los linfocitos T reg en la alergia y el asma en particular, pero se desconoce su importancia (37). La hipótesis de higiene revisada sugiere que la disminución de infecciones en la infancia reduce el repertorio de células Th1 y T reg (38). Por otro lado se han asociado alteraciones en los LT reg con la atopia (39).

Parece que las células T reg son inducidas en personas sanas por la exposición antigénica; y lo mismo ocurriría en los pacientes ya alérgicos tratados con inmunoterapia. Las LT reg pueden controlar una respuesta alérgica ya establecida por múltiples mecanismos, entre los que podríamos destacar dos:

- IL10 y TGFβ reducen la producción de IgE e incrementan la de IgG4 e IgA antígeno-específicas. También inhiben la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos (40) y reducen la supervivencia y activación de eosinófilos.

- Los LT reg pueden inhibir la liberación de Citoquinas de perfil Th2 (41) (IL4 e IL5), tanto por contacto directo, como indirectamente a través de la inhibición de la actividad APC de las células dendríticas.

Varios estudios recientes (35;41;42) han asociado la eficacia de la inmunoterapia con la inducción antígeno-específica de LT reguladores y sabemos que es factible generar en pacientes alérgicos células reguladoras de LT naive $CD4^+CD25^-$.

La elevación precoz (en días) de IL10, y el aumento sostenido (durante un año) de $TGF\beta$ han sido propuestos como marcadores de una Inmunoterapia eficaz.

Estos nuevos avances en el conocimiento de los mecanismos subyacentes al efecto de la inmunoterapia específica con alérgenos están permitiendo que se abran nuevas líneas de investigación para desarrollar nuevas vacunas (empleo de péptidos, coadyvantes con CpGs o MPL, Antígenos recombinantes, Anti-IgE...) ya con bases más racionales que la experiencia acumulada y los análisis de riesgo /beneficio. Ahora pueden cimentarse en el conocimiento de los mecanismos de acción (24).

Indicaciones

La IT con venenos de himenópteros es el único tratamiento eficaz para la prevención de la anafilaxia inducida por la picadura de esos insectos. La IT con aeroalérgenos reduce los síntomas y/o las necesidades de medicación en los pacientes con asma y rinoconjuntivitis alérgicas (1).

La IT es un tratamiento efectivo de las enfermedades alérgicas si se cumplen dos premisas básicas (3):

1. La demostración de que la sensibilización al alérgeno IgE-mediada juega un papel importante en el desarrollo de los síntomas y la gravedad de la enfermedad.
2. La disponibilidad de extractos alérgicos de alta calidad y su administración en dosis adecuadas, durante el tiempo adecuado.

La única indicación absoluta de la IT alérgeno-específica es la prevención de la anafilaxia por himenópteros (abeja, avispa y hormiga de fuego, esta última sólo en América). Para la alergia respiratoria la presencia de estudios de eficacia clínica no es lo mismo que indicación clínica. Deben, en este caso, tenerse en cuenta una serie de consideraciones previas para seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse más de ella, incluyendo un diagnóstico etiológico basado en la historia clínica y la detección de IgE específica; y, por supuesto, una ausencia de contraindicaciones y una valoración personalizada del riesgo/beneficio para las condiciones específicas del enfermo.

Consideraciones previas para iniciar la Inmunoterapia

De acuerdo con la GPC auspiciada por la OMS de 1997 (1), son necesarios para la iniciación de la Inmunoterapia los siguientes requisitos:

1. Demostración de que la enfermedad se debe a una hipersensibilidad de tipo I, esto es, mediada por IgE
2. Demostración de que los síntomas son causados por el alérgeno.
3. Valorar el grado de exposición al alérgeno, intentando previamente la evitación del mismo.
4. Valorar la gravedad de la enfermedad a tratar, incluyendo síntomas subjetivos y parámetros objetivos (v.g. PFRs)
5. Valoración de otras modalidades terapéuticas
6. Valoración de la actitud del paciente ante las distintas opciones terapéuticas.
7. Disponibilidad de vacunas estandarizadas de alta calidad.
8. Valoración de factores Sociológicos: Costes, Problemas Laborales, Calidad de Vida...

9. Evidencia objetiva de la eficacia de la IT para el paciente basado en estudios clínicos controlados.
10. Ausencia de CONTRAINDICACIONES.

Indicaciones Específicas

Himenópteros

La IT está indicada en todas las edades en el caso de reacciones sistémicas graves con síntomas respiratorios y/o cardiovasculares con sensibilización IgE documentada mediante test cutáneos o presencia de IgE específica sérica (16;43). En el caso de reacciones sistémicas leves (v.g. urticaria) las guías americanas, en general, son menos restrictivas (44) y habitualmente recomiendan la IT. En las guías de práctica clínica europeas (4;16;43) se recomienda la IT en estas reacciones generalizadas leves en los pacientes de alto riesgo de exposición, reacciones sistémicas repetidas o de gravedad progresiva; o bien aquellos en que este reducida su capacidad de supervivencia en el caso de una nueva reacción. También puede valorarse factores como la edad (generalmente no se vacunan pacientes con reacciones sistémicas leves menores de 14 años), afectación de la calidad de vida, actividad laboral, etc...

Rinoconjuntivitis y Asma Alérgicos

A pesar de la potencia de los fármacos desarrollados en los últimos 20 años para tratar la alergia respiratoria, y especialmente el asma, los pacientes tienen más expectativas de bienestar que las que puede ofrecerle la farmacopea actual (45). Los pacientes esperan, además de mejorar sus síntomas, una prevención efectiva y una mejoría, incluso su curación, a largo plazo. Esto último podría ofrecerlo la IT pero nunca el tratamiento farmacológico. Con la casi única excepción de las GPCs británicas (17;19), que evitan la IT en los pacientes asmáticos, las GPCs americanas y europeas más recientes (1;3;4) hacen hincapié en tratar la enfermedad alérgica

respiratoria en su conjunto (46) y recomiendan el tratamiento con inmunoterapia más precozmente basándose en la mejora del beneficio/riesgo y en el papel preventivo que puede tener la IT para evitar la progresión de la enfermedad alérgica respiratoria reduciendo la incidencia de desarrollo de asma en los pacientes con rinoconjuntivitis (47), o reduciendo el riesgo de nuevas sensibilizaciones (48;49). También podríamos considerar una excepción el GINA (50), que sitúa la IT en segunda o tercera línea del tratamiento del asma.

De acuerdo con estas GPCs (1;3;46;51;52), en las que nos basamos nosotros, la IT estaría indicada en:

1. Pacientes con síntomas inducidos predominantemente por alérgenos.
2. Pacientes con síntomas debidos a uno o pocos alérgenos.
3. Pacientes con estaciones prolongadas o polínicas consecutivas.
4. Pacientes con asma en el pico estacional.
5. Pacientes en quienes los antihistamínicos más esteroides tópicos en dosis bajas-medias controlan los síntomas insuficientemente.
6. Pacientes que no desean tratamiento farmacológico durante largos periodos de tiempo.
7. Pacientes con efectos secundarios indeseables del tratamiento farmacológico.

En cualquier caso deben haberse valorado cuidadosamente:

1. La enfermedad alérgica y su gravedad
2. Alérgenos y su importancia en la sensibilización
3. Necesidades y efectos del tratamiento sintomático
4. Riesgos de la enfermedad y del propio tratamiento
5. Factores Psicológicos y sociológicos

6. Actitud del paciente ante la enfermedad y los distintas opciones terapéuticas (4).

Contraindicaciones

En este aspecto coinciden la mayoría de las GPCs (otra vez con la excepción de las británicas para las que el asma sería una contraindicación). Para algunas revisiones recientes, prácticamente todas las contraindicaciones de la IT pueden considerarse relativas (51):

Contraindicaciones Absolutas

1. Enfermedades inmunológicas graves (v.g. LES), Enfermedades Cardiovasculares mayores (v.g. Cardiopatía Isquémica) – (salvo en alérgicos a himenópteros), cáncer o infecciones crónicas (v.g. TBC).
2. Asma grave con función pulmonar reducida irreversible con FEV1 por debajo del 70% a pesar de tratamiento óptimo, salvo en alérgicos a himenópteros.
3. Ausencia de cumplimiento por parte del paciente, o enfermedad psíquica grave.
4. Contraindicaciones de la Adrenalina (HTA grave, Cardiopatía Isquémica sintomática, uso de Betabloqueantes)...

Contraindicaciones Relativas

1. Embarazo: Se recomienda no comenzar la inducción de una IT durante un embarazo o si está planeado; pero podría continuarse una IT ya comenzada.

2. Dermatitis Atópica Grave, por el riesgo de exacerbación.
3. Menores de 5 años: En estos pacientes se ha detectado en algunos estudios una incidencia mayor de reacciones sistémicas (53). Por otro lado en edades tan tempranas es menos frecuente que los alérgenos sean responsables de la mayor parte de los síntomas de estos pacientes.
4. Ancianos: Como ocurre con los niños pequeños, la relevancia de la hipersensibilidad en la sintomatología a esta edad es menor. Por otro lado es frecuente la patología respiratoria irreversible y la presencia de comorbilidades que pudieran reducir la capacidad de supervivencia en el caso de reacciones sistémicas.

Eficacia

Alérgenos Inhalados

Las manifestaciones clínicas de la alergia a antígenos inhalados incluyen la Rinitis, Conjuntivitis y el Asma. Desde el punto de vista clínico, el único parámetro que indica eficacia es la reducción de la sintomatología y/o el consumo de medicamentos para su control (4). Alrededor de 75 estudios (15 de ellos en niños) a doble ciego controlados con placebo han demostrado la eficacia de la IT subcutánea, demostrando una reducción clínicamente significativa en los síntomas y el consumo de medicamentos sintomáticos, así como una mejoría en la calidad de vida del enfermo (54). Estos trabajos, junto con la aparición de varios metaanálisis (12-14) avalan la eficacia de la IT con una categoría de evidencia **1a** para el asma y **1b** para la rinitis de acuerdo con los parámetros de la MBE (medicina Basada en la Evidencia) (55) empleando extractos de pólenes (56;57), ácaros (58;59), hongos (60;61) y epitelios (62;63). Igualmente con categoría **1b** varios estudios demuestran que la IT resulta coste-efectiva a largo plazo.

Aunque faltan aun estudios prospectivos controlados, parece que la IT subcutánea reduce la incidencia de nuevas sensibilizaciones en los pacientes tratados (49;64). La IT tendría otro efecto preventivo modificando la evolución natural de la enfermedad alérgica evitando el desarrollo de asma en los pacientes con rinoconjuntivitis. El estudio PAT (47), multicéntrico, prospectivo y aleatorizado (con niños que padecían rinoconjuntivitis por abedul y/o gramíneas) demostró que, después de 3 años de IT, el 24% de los pacientes habían desarrollado asma frente al 44% del grupo placebo. De este estudio también se dedujo que la IT tiene más capacidad para prevenir el asma en los niños con rinoconjuntivitis que para curarlo cuando ya se había desarrollado, de acuerdo con la tendencia actual de un inicio más precoz de la IT (16).

Himenópteros

Múltiples ensayos prospectivos y controlados, empleando usualmente 100 µg de veneno puro como dosis de mantenimiento, han analizado la eficacia de la IT para prevenir la anafilaxia por picadura de himenóptero en el paciente alérgico. Algunos han empleado incluso la técnica de repicadura (65). La eficacia de la IT con véspidos, abeja y hormiga de fuego se sitúa entre el 75 y 100% de pacientes, que tolerarían nuevas picaduras después de haber sufrido reacciones sistémicas antes de la vacunación (evidencia Ib). Mientras tanto, en los pacientes que han padecido una RS no vacunados se estima un riesgo del 60 – 70% de volverla a sufrir tras una nueva picadura, especialmente los pacientes con reacciones más graves. La eficacia, en el caso de la abeja (66) parece ser menor, por lo que algunos autores recomiendan dosis mayores de mantenimiento (200 µg), incluso de por vida en el caso de apicultores u otros colectivos con gran riesgo de una nueva picadura.

La IT no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la Dermatitis Atópica o en el caso de Alergia Alimentaria. La vacunación con polvo,

extractos de *Candida*, bacterias y otros antígenos indefinidos es inefectiva para la alergia respiratoria y no hay justificación para su empleo (67).

Por otro lado, son escasos los estudios con alérgenos ocupacionales, aunque se considera eficaz en el asma del panadero (68). En el caso de hipersensibilidad ocupacional al látex, actualmente se están desarrollando varios estudios (69;70).

Seguridad

Efectos Adversos

La mayor limitación de un uso más amplio de la IT es el riesgo asociado de efectos secundarios. Existe el riesgo potencial de provocar anafilaxia al administrar al paciente la sustancia a la que es alérgico. La dosis que ha mostrado ser efectiva en grupos de pacientes puede tener riesgo de reacciones adversas, incluso graves, en un paciente concreto (18).

La frecuencia y gravedad de las reacciones varía enormemente entre los múltiples estudios y revisiones sobre seguridad de la IT analizados para este trabajo, porque difieren en cuanto a los criterios de selección de pacientes y de patologías, de productos y sus formulaciones antigénicas, de las pautas empleadas, de los métodos de análisis estadístico y otros factores que los hacen difícilmente comparables (4). Incluso en trabajos previos a las GPCs no hay definiciones estandarizadas de las mismas reacciones adversas. Por otro lado, cabe la posibilidad de que existan diferencias regionales en la incidencia de reacciones debido a la diferente presión antigénica ambiental o el grado de sensibilización de los pacientes de un área geográfica determinada (71).

A partir de, y de acuerdo con las principales GPCs (1-3;72), las reacciones adversas producidas por la IT pueden clasificarse como locales,

en el punto de inyección; o sistémicas, con síntomas o signos a distancia del punto de administración del extracto antigénico.

Reacciones Locales

Consisten en la aparición de eritema, edema y prurito localizados que, según su evolución, pueden clasificarse en Inmediatas o tardías. La incidencia con extractos estandarizados oscila entre el 10 y el 15% de las dosis (73-75). Son más frecuentes con extractos depot.

Reacciones Inmediatas Locales (RIL)

Aparecen en los primeros 30 minutos y serían debidas a la degranulación mastocitaria local IgE-mediada. Algunos autores (76) consideraron que aquellas RIL mayores de 5 – 10 cm. podrían ser un signo de alarma para el desarrollo de una reacción sistémica en las dosis siguientes. Actualmente, y de acuerdo a otros autores, no se consideran factores de riesgo para subsiguientes reacciones sistémicas (77;78). Tienden a desaparecer espontáneamente en minutos u horas. Usualmente las reacciones locales intensas inmediatas se siguen de reacciones locales tardías.

Reacciones Tardías Locales (RTL)

Aparecen después de 30 min. de la administración del extracto y pueden seguir a una RIL. Parecen más frecuentes con extractos depot y se considera que no tienen valor predictivo para la aparición de reacción sistémica posterior.

El mecanismo por el que estas reacciones se producen no está aclarado, pero podrían ser también IgE-mediadas. Suelen remitir de forma espontánea en menos de 24-48 horas. En el caso de provocar molestias importantes al paciente pueden obligar a modificaciones de la pauta de administración.

Reacciones Sistémicas

Consisten en la aparición de síntomas o signos lejos del punto de administración de la vacuna y pueden abarcar todo el espectro de la reacción anafiláctica. Son de gran trascendencia, no solo por su posible gravedad y necesidad de tratamiento inmediato, sino porque obligan a modificar las pautas de administración de la IT o incluso suspenderla. Según su cronología podemos distinguir entre reacciones inmediatas y tardías.

Reacciones Inmediatas Sistémicas (RIS)

Se producen en los primeros 30 minutos. Pueden abarcar todo el espectro de la reacción anafiláctica. Desde cuadros con síntomas locales como rinoconjuntivitis o asma leve; o urticaria, eritema pruriginoso con o sin angiedema más o menos generalizados; hasta afectación generalizada y shock anafiláctico con colapso cardiovascular. La mayoría de los estudios coinciden en el hecho de que cuanto más precoz es una reacción sistémica ésta será más grave (79), habitualmente con afectación de las vías respiratorias o sistema cardiovascular.

Reacciones Tardías Sistémicas (RTS)

Suele tratarse de cuadros urticariales o broncoespasmo leve que aparecen después de los primeros 30 minutos y antes de 24 horas, y no comprometerían la vida. También pueden producirse exacerbaciones de la patología base como una rinoconjuntivitis o una dermatitis atópica. Se han descrito con mayor frecuencia con extractos depot.

La incidencia de reacciones sistémicas, por los motivos ya descritos, es muy variable en los diferentes trabajos. En nuestro medio, siguiendo ya las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales, y con extractos alérgicos bien estandarizados y caracterizados, la incidencia de reacciones sistémicas se estima en torno al 0,5% de dosis administradas (80). En comparación con otras causas de anafilaxia por medicamentos, las reacciones sistémicas por IT suponían aproximadamente el 20% de éstas, por

detrás de los betalactámicos y los AINES (76), aunque actualmente y en nuestro medio resultaría excepcional (81).

Las reacciones sistémicas que ponen en peligro la vida (asma grave, angiedema y shock anafiláctico) son raras, especialmente en los últimos años con protocolos de seguridad adecuados y cuando se administran los extractos por personal especializado en Unidades de Inmunoterapia (76). No obstante en estudios de dosis máxima tolerada y pautas rápidas, por ejemplo, pueden llegar al 20% (82), o incluso a dos tercios de los pacientes con determinados alérgenos (79).

Tabar y cols. en 1993 registraron una incidencia de reacciones sistémicas del 0,37% de las dosis y en el 4,8% de pacientes en un ensayo prospectivo de seguridad con extractos de ácaros o pólenes estandarizados y siguiendo pautas convencionales (74). En un estudio multicéntrico de seguridad español publicado en 2004 (75) con extractos similares se registraron reacciones sistémicas en el 0,3% de las dosis y en el 3,7% de pacientes vacunados de ácaros o polen (curiosamente todas las RS registradas fueron inmediatas). González de la Cuesta (83) recoge 16 reacciones sistémicas (7 inmediatas y 9 tardías) de un total de 3521 dosis administradas en una Unidad de Inmunoterapia a 236 enfermos con asma o rinoconjuntivitis por pólenes o ácaros. Álvarez Cuesta (63) encontró reacciones sistémicas en un 0,41% de las dosis que recibió un grupo de enfermos con extracto de gato con una pauta agrupada (*cluster*) y con un diseño para encontrar la dosis óptima. En otro extremo estaría el trabajo de Lizaso (84) que, siguiendo la GPC de la EAACI, presenta a 68 pacientes (53 de ellos asmáticos) vacunados con extracto estandarizado de alternaria con pautas convencionales. En este trabajo se comunican 40 reacciones sistémicas (2,5% de dosis), 28 inmediatas y 12 tardías, en el 25% de pacientes y se destacó la peor tolerancia a la vacunación con extractos de hongos.

Aunque la inmensa mayoría de reacciones sistémicas son de carácter leve y responden bien al tratamiento, excepcionalmente se han descrito reacciones fatales tras la administración de extractos alérgicos. Generalmente la muerte durante una reacción sistémica se debe al compromiso respiratorio o se produce en el contexto de un shock anafiláctico (1;85). Se ha establecido una incidencia de reacciones mortales con la IT de 1 cada 2 ó 3 millones de dosis en las revisiones más amplias (86;87). Debemos decir que estas revisiones emplearon cuestionarios como método de recogida de datos, que fueron distribuidos a los miembros de la AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology). Por otro lado los extractos de entonces estaban escasamente estandarizados. No obstante, los resultados de estas revisiones han servido como punto de partida para el desarrollo de GPCs en Estados Unidos y también en Europa. En el Reino Unido se realizó una revisión similar. Pero, debido a la aparición de algunas muertes agrupadas que se asociaron a la inmunoterapia con los nuevos extractos estandarizados en los años 80 (85), se desarrollaron Guías con indicaciones tan restringidas y protocolos de seguridad tan rígidos que han hecho, en la práctica, que la IT en el Reino Unido se haya empleado muy escasamente y solo en muy pocos centros de referencia (17). Hay que decir que la prescripción de la IT en el Reino Unido la hacían los médicos de Atención Primaria, sin una formación específica en su manejo.

En España, se han registrado con datos fiables, desde 1987 y por parte del comité de inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, 5 muertes por IT. Los 5 pacientes eran asmáticos, entre 17 y 56 años. Tres de los extractos estaban estandarizados biológicamente y la composición fue de ácaros en 4 y de gramíneas y olivo el quinto. Todas las reacciones comenzaron antes de 20 minutos, 4 en la fase de iniciación y una en la de mantenimiento (extracto no estandarizado). Una paciente estaba en tratamiento con betabloqueantes y en el resto se recoge como insuficiente el tratamiento de las reacciones. Ninguno de los pacientes recibió las dosis en

un centro con las medidas suficientes ni aguardaron los 30 minutos recomendados.

Otras Reacciones Adversas

Se han descrito de forma anecdótica otras reacciones adversas producidas por la IT alérgeno-específica, imprevisibles e independientes de la potencia del extracto y que no serían mediadas por IgE:

Enfermedad del suero (88).

Vasculitis leucocitoclástica (89).

Síntomas inespecíficos como cefalea, mareos, mal estado general...

Enfermedades Inmunológicas: Aunque se han comunicado casos excepcionales de Panarteritis (90), Pericarditis (91), Vasculitis Digital (92) o Eritema Exudativo Multiforme (93); estudios a largo plazo, ya clásicos, descartaron la asociación entre el empleo de IT y la aparición de enfermedades autoinmunes, conectivopatías o síndromes linfoproliferativos (94;95).

Nódulos Subcutáneos: Aparecen en algunos pacientes especialmente con extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio. Son subcutáneos, en los puntos de inyección, no suelen causar molestias y tienden a desaparecer en semanas o meses. No suelen obligar a modificar las pautas predefinidas de administración de la IT. En algunos de estos casos se ha demostrado hipersensibilidad retardada el adsorbente (96;97).

Factores de Riesgo de las Reacciones Sistémicas

Son varias las posibles causas que se han barajado para explicar la aparición y la gravedad de las reacciones sistémicas. Según su etiología se han clasificado como puede verse en la tabla 1 (2).

Tabla 1. Posibles causas de reacción sistémica según su etiología.

Por parte del EXTRACTO (Fabricante)
Composición o Concentración inadecuadas
Etiquetado inadecuado
Instrucciones erróneas
Por parte del PACIENTE
Mala colaboración
Ocultación de Síntomas, Enfermedades o Tratamientos
Falta de Cumplimiento
Por parte del MEDICO
Error Diagnóstico
Indicación Incorrecta
Error en la Prescripción
Error en la Administración
Falta de Vigilancia
Tratamiento Inadecuado de las reacciones
CAUSAS Indeterminadas o Imprevisibles

Pero en las revisiones sobre posibles causas de reacciones sistémicas tras la administración de una dosis de IT, la mayoría de las reacciones son de causa indeterminada (98). En la literatura revisada podemos encontrar estudios de metodología muy diversa para detectar los factores de riesgo de las reacciones sistémicas, que repasaremos. Se han analizado posibles

factores de riesgo para las reacciones fatales y para las reacciones sistémicas menos graves; pero debemos decir que sus características son las mismas (99). En el caso de reacciones mortales existen factores añadidos, entre los que destacaría el incorrecto tratamiento de la anafilaxia o el retraso en la aplicación de medidas terapéuticas para tratar la reacción (71;87). También situaciones del paciente en las que puede estar reducida su probabilidad de supervivencia si sufre una reacción sistémica (Cardiopatías, asma grave, uso de betabloqueantes...). Estas últimas situaciones deberían sopesarse como contraindicaciones a la hora de prescribir la IT.

A continuación se presenta una revisión de los factores de riesgo principales para el desarrollo de reacciones sistémicas descritos en la literatura.

Asma

En la revisión de la AAAAI de 1993 (87) se recogieron 17 fallecimientos asociados a la IT de los que el 77% eran pacientes asmáticos, a pesar de que solamente la quinta parte de las prescripciones de IT se hicieron en pacientes con asma. En otras revisiones sobre mortalidad la mayoría de muertes se producen en pacientes asmáticos, particularmente durante una exacerbación o en asmáticos mal controlados o inestables (17;86).

El asma es un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones sistémicas fatales, y también para la aparición de RS y para su mayor gravedad en múltiples estudios con inhalantes (74;75;100-102), con escasas excepciones (103).

La presencia de un PEF menor del 80% sobre el mejor del paciente antes de recibir una dosis de IT, o un asma mal controlado se han asociado significativamente con la aparición de una reacción asmática al recibir la dosis (104;105).

Algunas guías (16;20), pero no otras (21), recomiendan realizar un PEF (o una espirometría) antes y después de una dosis, y recomiendan posponerla

si el PEF predosis es menor del 80% del mejor del paciente. Todas hacen hincapié en evitar administrar IT a un paciente con asma mal controlada.

Fase de Iniciación

Varios estudios han encontrado una mayor incidencia de reacciones sistémicas en la fase de iniciación o de incremento de dosis, tanto en vacunas con antígenos inhalantes (74;100), como con himenópteros (106;107), y tanto en Europa como en Estados Unidos. Pero igualmente hay trabajos prospectivos en que no se refleja esta mayor incidencia (108). Estas variaciones podrían deberse al antígeno en cuestión de modo que, por ejemplo, para los himenópteros las reacciones serían más frecuentes en la iniciación y para los ácaros en el mantenimiento (71).

Pautas Rápidas

En estudios realizados con ácaros y pólenes (21;109) se ha asociado un mayor número de RS con el empleo de pautas rápidas (*rush* y *cluster*). Parece que existe menor riesgo con los extractos depot (110;111), y al reducir el número de *clusters* y, sobre todo, el número de dosis por *cluster* (110;112). En el caso de los himenópteros no hay acuerdo, y parece que los protocolos *rush* son incluso mejor tolerados que los convencionales, al menos con *véspula* (16;106).

Alta Hipersensibilidad

Especialmente en el caso de reacciones sistémicas mortales se ha reconocido la “alta hipersensibilidad” como un factor de riesgo (3;109), pero no se ha definido ese tipo de paciente. En un estudio reciente, Nettis (100) no encontró asociación entre la presencia de RS y la reactividad en las pruebas cutáneas. En otro estudio, con extractos de alternaria, se encontró asociación de las reacciones sistémicas con los valores altos de IgE total y específica (102), pero otros autores, con extractos de ácaros, solo asociaron las RS con la IgE total (101).

Reacciones Sistémicas Previas

En las revisiones sobre reacciones mortales muchos pacientes habían presentado reacciones sistémicas en dosis previas, aunque no existe suficiente información para saber si se ajustaron después las dosis siguientes como se recomienda en todas las guías. La guía EAACI de 1993 (3) recomienda reducir la dosis posterior a una reacción sistémica según su gravedad, del mismo modo que la guía americana (21). En el estudio multicéntrico español (75), en el que se registraron 17256 dosis administradas a 423 pacientes, se concluyó que se habrían evitado el 40% de las reacciones sistémicas si se hubiera decidido suspender la IT a los pacientes que tuvieran una tercera reacción. En un estudio sobre 27086 dosis de inhalantes e himenópteros Matloff (80) registró 143 reacciones sistémicas de las que 45 tenían el antecedente de una RS previa. Las guías, igualmente, recomiendan que en el caso de una reacción especialmente grave se reevalúe al enfermo para valorar de nuevo el beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento, pero no definen un número de reacciones para plantearlo.

Estación Polínica

La EAACI recomienda (y para la AAAAI resulta razonable) que se reduzca a la mitad la dosis a administrar durante la estación de exacerbación de los pacientes con alergia estacional, aunque en ninguna revisión de mortalidad hay especial asociación (109;113).

Con la estrategia de reducir la dosis coestacional se ha comprobado que no se producen más reacciones (75;100). Otra cosa es que resulte necesario y que se produzcan menos (99).

Nuevo Vial

Analizando artículos que recogen muertes asociadas a la IT (85-87), al menos 14 fallecimientos se asociaron a cambios de vial, de modo que la guía OMS lo incluye como factor de riesgo para reacciones mortales. La EAACI recomienda la reducción de la dosis al cambiar a un nuevo vial en el caso de

extractos no estandarizados. En el estudio de Tabar y cols. (74), aún así, se produjeron 12 de las 35 reacciones sistémicas al cambiar de vial, a pesar de tratarse de extractos estandarizados.

Betabloqueantes

En múltiples revisiones se ha reconocido que el empleo de betabloqueantes durante el tratamiento inmunoterápico aumenta la mortalidad de las reacciones. Los betabloqueantes no incrementan la incidencia de reacciones (114), pero sí su gravedad al disminuir la respuesta al tratamiento de emergencia. De este modo, en todas las guías permanece como una contraindicación relativa, de igual manera que otras condiciones que reduzcan las oportunidades de supervivencia a una reacción sistémica grave del paciente, como serían el asma grave mal controlada o una cardiopatía significativa. En este punto parece necesario hacer la excepción con los pacientes que hubieran tenido reacciones graves por picadura de himenóptero (115).

Tipo de Alérgeno

No se puede afirmar en la actualidad que algún antígeno concreto cause mayor mortalidad, ya que en las revisiones sobre fallecimientos son frecuentes las mezclas de alérgenos, incluso no relacionados, en la misma vacuna y la estandarización de los mismos no es la adecuada.

En estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, sobre reacciones sistémicas no mortales algunos autores encuentran mayor frecuencia con vacunas de pólenes (103;109;113;116), pero otros trabajos efectuados en niños, encuentran lo contrario (108).

Algunos trabajos, por el contrario, recogen mayor incidencia de RS en pacientes vacunados con ácaros, aunque podría atribuirse a una mayor frecuencia de asma en los pacientes vacunados con ácaros (74;110).

También se han mencionado diferencias en función del tipo de polen (110;117), pero no se ha confirmado en otras publicaciones (100).

Gastamiza en 2003 (103) encontró diferencias para el mismo alérgeno entre distintos fabricante atribuible a la distinta potencia de los extractos.

Son varios los autores que destacan la peor tolerabilidad de los extractos de hongos (73;102;118), aunque aún son pocos los trabajos con extractos bien caracterizados.

Como cabría esperar, se toleran peor los extractos potentes estandarizados en pautas de dosis máxima (119;120), lo que destaca la necesidad de emplear, en su lugar, la dosis óptima.

Con la inmunoterapia con veneno puro de himenópteros apenas se han descrito reacciones mortales. Lockey en su revisión de 1987 menciona el fallecimiento de un paciente, seguramente vacunado con extracto de cuerpo completo, y el CSM británico recogió escasas reacciones sistémicas graves en 1986; pero no se han señalado reacciones mortales con posterioridad. Se ha especulado (71) que este menor riesgo de las vacunas con himenópteros podría deberse al mayor celo de los equipos que administran estos extractos, aunque Gastamiza, Møllerup o Winther (103;110;116), en los trabajos ya citados recogen, realmente, una menor incidencia de RS con las vacunas de veneno. Sí, por el contrario, existe acuerdo general en que son más peligrosas las vacunas de abeja que las de avispa (106;107).

Por último, en relación con el extracto, parecen más frecuentes las reacciones sistémicas cuando se emplean extractos acuosos, de modo que algunas guías (3;20) prefieren las vacunas adsorbidas (depot). Los extractos polimerizados parecen tener un menor riesgo de reacciones sistémicas (79).

Mezclas de Alérgenos

Las primeras revisiones americanas recogieron un número considerable de muertes en relación con mezclas muy variadas de alérgenos, pero no existen datos para determinar si las mezclas son un verdadero factor de riesgo (FR) para el desarrollo de reacciones sistémicas. Hay que recordar que los pacientes polisensibilizados tienen menor probabilidad de beneficiarse

de una inmunoterapia. En esta línea las guías europeas y americanas recomiendan no mezclar antígenos no relacionados, por sus dificultades en la estabilización y por la mayor dilución de cada componente que puede quedar lejos de su dosis óptima.

Género y Edad

Aunque en algunas revisiones sobre mortalidad es mayor la incidencia en mujeres (69% en la revisión de Lockey de 1987) (86), en ninguna se sugiere que tengan realmente más riesgo de muerte. En el caso de reacciones no fatales no existe acuerdo porque hay trabajos con mayor incidencia en las mujeres (106;110) que no se confirma en otros (74;100). En el estudio multicéntrico de Moreno (75) hubo más dosis que provocaron reacciones sistémicas en varones, pero no fueron significativas en la regresión logística multivariable. Son muy escasos los trabajos que asocian la incidencia de reacciones sistémicas con la edad (73). Tabar encuentra más riesgo de reacción sistémica en los niños en un estudio con alérgicos a alternaria (102).

Errores en el Tratamiento y Omisiones

Además de factores intrínsecos del paciente, la ausencia de pautas protocolizadas, la falta de adherencia a las GPCs y otras omisiones, que dependen de quien indica, administra y supervisa la inmunoterapia, se han asociado con reacciones sistémicas graves y mortalidad.

El CSM británico relacionó la mayoría de las muertes registradas con la ausencia de equipos de resucitación cardiopulmonar para el tratamiento inmediato de las RS. El retraso en la administración de adrenalina también se ha implicado en casos de fallecimiento, así como la administración en el domicilio (86;87).

Esto traduce una mala información al paciente por parte del personal médico sobre los verdaderos riesgos de la IT.

Virtualmente, todas las reacciones sistémicas graves que comprometen la vida se producen en los primeros 30 minutos de modo que este es el tiempo de supervisión mínima en centro sanitario que recomiendan las GPCs (1;3;21), aunque la GPC de la sociedad torácica de Australia y Nueva Zelanda recomienda 45 minutos (20). No obstante lo anterior, también se sugiere que en pacientes con riesgo especial puede ser necesaria mayor supervisión, incluyendo enfermos con alto grado de sensibilidad, asma inestable, betabloqueados o durante el empleo de pautas rápidas.

El CSM recomendó hasta 2 horas de espera al encontrar 2 de 26 casos de fallecimiento que se produjeron después de 30 minutos, pero lo ha reducido a una hora porque hacía inviable en la práctica el empleo de la IT.

Son varios los errores que pueden cometerse durante el procedimiento terapéutico y que se han implicado como causas de RS grave y muerte por IT. Estos incluirían:

1. Errores en la dosis, incluyendo la no reducción en casos de RS previa o retraso excesivo.
2. Errores en el extracto, por la identificación del mismo
3. Administración accidental intravenosa
4. No posponer dosis en infecciones o exacerbaciones asmáticas
5. Falta de adherencia a las GPCs, incluidas contraindicaciones
6. Mezclas de antígenos estacionales y perennes
7. No esperar el tiempo de observación
8. Falta de información al paciente.

De este modo parece que los errores humanos son los principales FR para la producción de RS y mortalidad, y podrían prevenirse con procedimientos adecuados incluidos los auspiciados por las guías más recientes (4), que hacen hincapié en:

1. Evitar errores en la administración
2. Viabilidad de equipamiento adecuado y personal formado
3. Cumplimiento por parte del paciente

Con la aplicación de las GPCs en los últimos años, y a pesar del empleo de potentes extractos estandarizados, la comunicación de reacciones graves o mortales se ha reducido enormemente.

Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica

Basándose en las revisiones ya mencionadas sobre efectos adversos y mortalidad de la IT, comenzaron a formarse grupos de trabajo nacionales e internacionales en los 80 y 90 con la idea de desarrollar Guías de Práctica Clínica (GPCs) que permitieran poner orden en las múltiples maneras de indicar y administrar IT, así como en la homogenización (estandarización) de los diferentes y variados extractos alérgicos que se empleaban para vacunas alérgicas con el fin de mejorar la eficacia y la seguridad de la IT.

Estandarización de Extractos Alérgicos

El éxito de la IT depende del uso de vacunas alérgicas de alta calidad, estandarizadas de forma adecuada, y que puedan ser fabricadas de forma homogénea.

El alérgeno (incluidos los extractos alérgicos para vacunación) es un producto biológico complejo que se administra a los pacientes para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas (4). La heterogeneidad de las fuentes alérgicas ha hecho imprescindible desarrollar metodologías para asegurar la potencia y consistencia de los productos alérgicos tanto diagnósticos como terapéuticos. Las GPCs han promovido sistemas de estandarización, pero solo recientemente, y gracias al

desarrollo de nuevas tecnologías de biología molecular y a las exigencias de las autoridades, los distintos fabricantes tienden a converger en los sistemas y metodologías para estandarizar sus productos para la IT. Actualmente las autoridades sanitarias de muchos países y grupos clínicos especializados están intentando definir una única plataforma para la estandarización de las vacunas alergénicas.

Además de los referentes internos obligatorios para la fabricación que exigen las autoridades (Unión Europea, por ejemplo) que garanticen una homogeneidad de los distintos lotes de productos alergénicos de un fabricante, la potencia y composición de los alérgenos para IT tiene que asegurarse por inmunoensayos (preferentemente con anticuerpos monoclonales) y/o test cutáneos y expresarse en unidades de Potencia Biológica y etiquetarse adecuadamente. Además deberán hacerse explícitos, por parte de los fabricantes, todos los pasos del procedimiento para la fabricación de extractos modificados cuya actividad no puede ser medida directamente (1;4). El desarrollo de antígenos recombinantes producirá nuevos estándares en un futuro inmediato para el desarrollo de productos de diagnóstico y tratamiento inmunoterápico.

Unidades de Potencia Biológica

La base de la estandarización de la potencia biológica (capacidad de provocar una respuesta en los pacientes) de los extractos alergénicos en Europa son los test cutáneos. La potencia se asigna (en unidades) por comparación con la respuesta inducida en un grupo de pacientes por una sustancia de referencia, usualmente histamina a 10 mg/ml (121). Cada fabricante define sus específicas unidades y concentración de antígenos en sus productos de modo que existen múltiples “unidades biológicas” que no permiten la exacta comparación de extractos de diferentes laboratorios fabricantes (BU, HEP, IR, SQ, STU...). Incluso usando la misma metodología en la fabricación, vacunas de diferente fabricante etiquetadas en las mismas unidades y con igual concentración de antígenos pueden no tener idéntica

potencia biológica, debido a la diferente sensibilidad de los pacientes que se seleccionaron para la estandarización o a diferencias en las fuentes alergénicas.

Contenido de Alérgenos Mayores

La caracterización de los alérgenos mayores de cada fuente alergénica, junto con el desarrollo de técnicas para su cuantificación mediante ELISA con anticuerpos monoclonales, permite a los fabricantes cuantificar éstos en unidades de masa ($\mu\text{g/ml}$), mejorando enormemente la calidad de la estandarización (1;122). No obstante, diferente metodología (por ejemplo por el empleo de diferentes monoclonales para detectar el mismo antígeno), puede hacer que no sean comparables exactamente los extractos igualmente etiquetados por distintos fabricantes.

Contenido de Alérgenos Menores

Cualquier componente inmunógeno de una fuente alergénica tiene potencial como alérgeno para un determinado paciente. Para el paciente que no presenta el reconocimiento habitual (antígenos mayores) contra una fuente alergénica determinada, sí pueden ser relevantes los antígenos menores de un producto concreto, porque para él tendrá gran influencia en su potencia biológica. Esto puede traducirse en un teórico mayor riesgo de reacciones adversas, ya que el etiquetado idéntico en unidades biológicas y unidades de masa de los alérgenos mayores no le aseguran a ese paciente que dos lotes del mismo fabricante tengan, para él, la misma potencia. Los métodos electroforéticos actuales sólo permiten cierta semi-cuantificación de estos componentes, por lo que los fabricantes deberán hacer un esfuerzo para cuantificarlos de modo más preciso (4).

Formulación

Los productos alergénicos extraídos de fuentes naturales pueden ser modificados durante su formulación (123) o combinados con diferentes adyuvantes de modo que el mismo alérgeno puede presentarse

comercialmente de diferentes formas con características distintas que incidirán en su, también diferente, eficacia y seguridad.

Los alérgenos llamados “*naturales*” no han sido modificados ni asociados a adyuvantes. En la actualidad siguen esta formulación las vacunas con antígenos liofilizados de himenópteros y la mayoría de fórmulas para IT subcutánea. Los alérgenos “*modificados*” por métodos físicos suelen presentarse adsorbidos en Hidróxido de Aluminio o Fosfato de Calcio o Tirosina que ejercen un efecto “*Depot*” al provocar una liberación más retardada del alérgeno inyectado. Los alérgenos con “modificaciones químicas”, en un intento de reducir su alergenicidad (reactividad con la IgE y relacionada con los efectos secundarios) manteniendo su inmunogenicidad (capacidad de estimular el sistema inmune, relacionado con la eficacia), incluyen las modificaciones con formaldehído y los extractos modificados y polimerizados con glutaraldehído.

En los últimos años, los fabricantes de vacunas alérgicas están haciendo esfuerzos para desarrollar formulaciones con mejor tolerancia y mayor eficacia; pero un mayor esfuerzo aún, junto con las autoridades supranacionales y sociedades científicas, debería dirigirse a la implantación de estándares y metodologías comunes a todos. La clonación de múltiples antígenos mayoritarios y minoritarios y la posibilidad de su fabricación en masa para reducir costes puede, en un futuro muy próximo, ayudar al desarrollo de formulaciones de composición “exacta”. Esto incidirá en una mejora de la eficacia y seguridad al permitir la indicación de productos “a la medida” del patrón de sensibilización concreto de cada paciente de modo consistente.

Práctica Clínica

Son varias las GPCs desarrolladas para el manejo práctico de la IT en los últimos años por diferentes sociedades alergológicas nacionales (17;18;20;21), incluida la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2); y por grupos de trabajo internacionales (3;16;72), algunos auspiciados por la OMS (1;15). Todas estas guías dan recomendaciones para la administración de IT alérgeno-específica basadas en los conocimientos científicos y con la idea de mejorar su seguridad y eficacia estandarizando los procedimientos.

Las recomendaciones de cada guía son muy similares, pero destacaremos la guía del **Subcomité de Inmunoterapia de la EAACI de 1993** (3) actualizada en 2006 (4), ya que en ella se han basado los procedimientos empleados en la presente tesis.

Se reconoce que tanto el diagnóstico como la indicación de la IT pueden ser establecidos por diferentes especialistas o médicos generales según los diferentes países. La IT es administrada por alergólogos, médicos generales o enfermeras en hospitales, clínicas y ambulatorios.

Se recomienda que la evaluación inicial del paciente alérgico, incluyendo el diagnóstico específico y la indicación, sean realizadas por un especialista, preferentemente alergólogo. También se recomienda que la fase de iniciación se realice en centros y unidades supervisadas por un especialista, mientras el mantenimiento puede realizarse por médicos generales, en colaboración con el especialista que trata al enfermo.

Las inyecciones deben ser administradas por una enfermera con experiencia bajo la supervisión de un médico responsable, y con equipo de RCP básica accesible de forma inmediata.

Información al Paciente

El médico que prescribe IT debe informar al paciente de manera que éste comprenda la razón del tratamiento, la eficacia y el riesgo de efectos secundarios; y asegurarse de que está de acuerdo con el tratamiento, estableciendo una relación óptima entre el paciente y el personal sanitario.

La información debe darse de forma oral y escrita, incluyendo:

- La inmunoterapia es un procedimiento para aumentar la tolerancia clínica del paciente al alérgeno, mediante inyecciones subcutáneas crecientes del alérgeno, para alcanzar la Dosis Óptima de mantenimiento, que habitualmente se mantendrá varios años.
- Pauta de iniciación y mantenimiento.
- Tratamientos complementarios, sintomáticos y medidas de evitación del alérgeno. No se debe suspender la medicación sintomática habitual, especialmente en el paciente asmático.
- Riesgos y efectos adversos de la Inmunoterapia.
- Indicaciones en caso de reacciones tardías y recomendaciones al alta.

En este sentido la SEAIC ya publicó en su normativa de 1990 un modelo de Información para el paciente (que nosotros hemos seguido textualmente), pero también para las enfermeras y médicos de AP que pudieran estar implicados en la administración de IT (2).

Técnica y Supervisión

Antes de las Inyecciones

Se recomienda que el médico responsable valore el estado del paciente y su disposición para recibir la dosis apropiada. Esta valoración debe incluir:

1. Infecciones, enfermedades o vacunaciones intercurrentes.

2. Medicamentos tomados en los últimos 3 días.
3. Cambio reciente de medicación, especialmente la antialérgica, y medicamentos nuevos (principalmente Betabloqueantes, IECAS y AINES).
4. Gravedad de síntomas alérgicos en los últimos días.
5. Reacciones tardías por la dosis previa.
6. Exposición antigénica reciente.
7. Severidad de la Dermatitis Atópica.
8. Embarazo.

Es aconsejable un cuaderno de recogida de datos para el paciente.

En todos los pacientes asmáticos debería realizarse un registro de **Peak-Flow** (PEF) previo a la inyección, y examen físico si fuera necesario. En caso de presentar un Peak-Flow por debajo del 70% del normal, se pospondrá la dosis.

El médico responsable tiene que completar un registro de datos que incluya el extracto alérgico, la evaluación física, el PEF previo, vial, concentración de alérgeno, volumen de la dosis, fecha, lugar de inyección y reacciones adversas previas.

Antes de administrar la dosis se debe comprobar que la dosis prevista, el extracto y su caducidad y el paciente son los correctos. La guía de la British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI) (17), entre otras, recomienda una comprobación por, al menos, dos personas del equipo que administra la IT.

El personal sanitario debe estar adiestrado en el tratamiento de urgencia de las eventuales reacciones adversas y disponer de los medios adecuados de forma accesible. La guía americana de la AAAAI de 1994 (18) también señaló el equipo necesario para administrar IT (tabla 2). Se concluyó, además, que la rara situación en que pudieran ser necesarios equipos más

sofisticados (laringoscopia directa, sistema de traqueotomía, cardioversor o sistemas de administración de fármacos intracardiacos) no justifica el riesgo de utilizarlos en condiciones que no sean las ideales.

Tabla 2. Equipo necesario para el tratamiento de reacciones adversas.

EAACI 1993	AAAAI 1994
Estetoscopio y Esfingomanómetro	Estetoscopio y Esfingomanómetro
Torniquetes, jeringas, agujas hipodérmicas	Torniquetes, jeringas, agujas hipodérmicas
Adrenalina para inyección e inhalación	Adrenalina para inyección e inhalación
Antihistamínicos (oral e inyectable)	Antihistamínicos (oral e inyectable)
Aminofilina intravenosa	Aminofilina intravenosa
Corticosteroides (oral e inyectable)	Corticosteroides (oral e inyectable)
Beta2 agonistas (aerosol e inyectable)	Beta2 agonistas (aerosol e inyectable)
Oxígeno	Oxígeno
Líquidos intravenosos	Líquidos intravenosos
	Vasopresores
	Vía aérea (guedel)

En algunos ensayos con pautas rápidas se ha encontrado que la premedicación con antihistamínicos (124) u otros medicamentos puede reducir de forma significativa la incidencia de reacciones adversas, pero su empleo no se recomienda de forma general, por la posibilidad de enmascarar el “aviso” de reacciones más graves.

Ya se ha publicado un estudio prometedor sobre el papel protector que puede tener la Anti-IgE (Omalizumab) para reducir el número y gravedad de las reacciones sistémicas en IT rápida (125).

Durante las Inyecciones

Las inyecciones deben administrarse de forma subcutánea, recomendándose en la cara lateral de la parte superior de los brazos o en la cara dorsal de los antebrazos, con la aguja a unos 40° de inclinación, y realizando una suave aspiración para asegurar que no se administra por vía intravenosa. Si se administra más de un extracto en el mismo día, se realizará en distintos puntos anatómicos y separados al menos 30 minutos.

Después de las Inyecciones

Los pacientes deben quedar en observación al menos 30 minutos y serán instruidos para revelar cualquier síntoma que pueda aparecer. Se debe registrar la posible reacción local a los 30 minutos junto con el Peak Flow.

La guía británica recomendó 2 horas de supervisión pero posteriormente asumió que sería suficiente una vigilancia de 60 minutos. La guía americana, en cambio, recomendó 20 minutos ampliándolos en el caso de pacientes con riesgo especial (asma grave o antecedente de RS); mientras que la TSA prefiere 45 minutos de supervisión.

Al alta, se debe informar a los pacientes de cómo evitar la exposición alérgica y que eviten el ejercicio intenso en el día que reciben la dosis de IT. También, de cómo manejar los posibles efectos adversos tardíos en cuanto al tratamiento sintomático y la búsqueda de ayuda médica. Los niños estarán vigilados por un adulto en las primeras horas posteriores a la inyección.

En caso de reacciones adversas inmediatas es imprescindible el reconocimiento y tratamiento precoz por parte del equipo médico, que, además registrará estas incidencias. Se recomienda que se informe a las autoridades nacionales en caso de reacciones graves y al subcomité de IT de la EAACI (www.eaaci.org).

Prevención y Tratamiento de las Reacciones Adversas

Es imperativo reducir al máximo los riesgos para el paciente ajustando, o incluso posponiendo, la dosis prevista, en caso de exposición reciente a alérgenos, infecciones, toma de ciertos medicamentos, historia reciente de asma o aumento de las necesidades de medicación sintomática.

Se deben poner todos los medios necesarios para evitar errores en la identificación del paciente, del extracto y de la dosis a administrar (86).

No existen datos suficientes para recomendar la premedicación de forma generalizada (120;126).

El factor principal para reducir la gravedad de las reacciones adversas es su reconocimiento inmediato para un tratamiento precoz.

Tratamiento de las Reacciones Leves o Moderadamente Graves

Las reacciones adversas leves como hinchazón o edema local, o leve rinoconjuntivitis pueden tratarse con antihistamínicos orales o parenterales. El hielo puede aliviar los síntomas locales menores. En reacciones más intensas pueden emplearse corticosteroides, y en caso de broncoespasmo se administrarán beta2-estimulantes más corticoesteroides para prevenir reacciones tardías. Los cuadros de urticaria generalizada inmediata deben vigilarse especialmente como síntoma de alerta precoz de una reacción grave.

Tratamiento de las Reacciones Graves

Una reacción anafiláctica puede progresar rápidamente y comprometer la vida en minutos. Los síntomas precoces de anafilaxia pueden ser prurito en palmas y plantas o cuero cabelludo o eritema generalizado, conjuntivitis o tos. Pueden seguirse de forma inmediata de angioedema, edema laríngeo, asma grave, hipotensión y shock.

El pronóstico de las reacciones sistémicas mejora enormemente con la precocidad del tratamiento y la disponibilidad de los medios recomendados, junto con el personal cualificado entrenado en su tratamiento (tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento de las reacciones adversas.

Tipo de R. adversa	Tratamiento
Reacciones locales	Antihistamínicos orales , bolsa de hielo o esteroides tópicos <i>Observar 60 minutos</i>
Rinitis	Antihistamínicos orales <i>Observar 60 min. Repetir el Peak-Flow</i>
Urticaria leve	Antihistamínicos orales <i>Observar 60 min.</i>
Reacciones Sistémicas	Adrenalina (1 mg/ml) 0,3-0,5 mg SC o IM. Infiltrar en el punto de inyección con 0,2-0,5 mg. Comprobar presión arterial y pulso. Colocar una vía intravenosa con SSF. Antihistamínico oral o parenteral. Corticosteroides orales o parenterales. <i>En obstrucción bronquial:</i> Beta 2 agonistas inhalados o parenterales (0,25-0,5 mg) Teofilina (22 mg/ml): 200-400 mg IV (15 min.) <i>Considerar Hospitalización</i>
Shock anafiláctico	Adrenalina (1 mg/ml) 0,5-0,8 mg IM profunda. Puede ser repetido cada 5-15 min. Trendelemburg. Controlar presión arterial y pulso. Colocación de vía IV con SSF y, si está indicado, inyección de líquidos y expansores del plasma. Oxígeno 5-10 l/min. Colocar torniquete proximal a la dosis de IT e infiltrar ese punto con 0,2 – 0,5 mg de Adrenalina. Antihistamínico parenteral Metil-Prednisolona 80-120 mg IV <i>En obstrucción bronquial:</i> Beta 2 agonistas y Teofilina HOSPITALIZACIÓN

El tratamiento inmediato incluye la administración intramuscular de adrenalina y la posición supina. Se debe obtener una vía venosa y administrar fluidos. Pueden ser necesarios antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y oxígeno. Puede ser útil poner un torniquete proximal al punto de inyección y administrar una dosis pequeña de adrenalina subcutánea localmente para retrasar la absorción del alérgeno (127).

Si es necesario, se repetirá la dosis de adrenalina, incluso por vía I.V. diluida, si hubiera mala perfusión periférica. Los pacientes deben permanecer bajo supervisión hospitalaria al menos 24 horas por el riesgo de reacciones anafilácticas tardías.

Calendario (Pautas) de Dosificación

La mayoría de los esquemas de dosificación implican dosis crecientes semanales en la iniciación seguidas de dosis de mantenimiento mensuales. Se recomiendan extractos depot para pautas convencionales, dejando los acuosos para pautas aceleradas (*rush*) o agrupadas (*cluster*). Estas últimas pautas rápidas se están desarrollando actualmente en un intento de reducir costes al disminuir el número de visitas necesarias para alcanzar la dosis de mantenimiento (111;112;128-132). Los esquemas *rush* incluyen habitualmente varias dosis en el mismo día para alcanzar la dosis de mantenimiento en uno o dos días, y exigen ingresar al paciente debido al riesgo mayor de reacciones sistémicas (120). Las pautas *cluster* o agrupadas consiguen la dosis de mantenimiento con varias dosis en un día, un día a la semana en 4 a 8 semanas, y pueden realizarse en hospital de día.

La dosis de mantenimiento, que se administra cada 1 o 2 meses, usualmente durante 3 a 5 años, debe ser la dosis **óptima**, definida como la dosis más alta tolerada que no desencadene efectos secundarios, usualmente con 5 a 20 µg de alérgenos mayores (100 µg de veneno puro para los himenópteros) (16;133).

Los calendarios y dosis recomendadas por los fabricantes deben tomarse como orientación general, pero la dosificación de cada enfermo debe ser individualizada.

En el caso de IT con pólenes, ésta puede administrarse de forma preestacional (únicamente la iniciación antes del comienzo de la estación polínica) o coestacional (continuando posteriormente con un mantenimiento convencional). Pero la tendencia actual es a la administración coestacional ya que existen evidencias de que son más efectivas al conseguir mayor dosis acumulada (17).

Modificación de Dosis

En el caso de reacciones adversas o ciertas situaciones sobrevenidas puede ser necesario modificar el calendario de dosificación. Las recomendaciones serían:

Posponer dosis, en:

1. Infección respiratoria en la última semana.
2. Enfermedad intercurrente con síntomas sistémicos en los últimos 3 ó 4 días.
3. Cuando el PEF esta reducido más del 20% de los valores usuales del paciente.
4. Reciente empeoramiento del asma.
5. Exacerbación de dermatitis atópica.
6. Uso intercurrente de betabloqueantes.

No incrementar la dosis en:

1. Reacción local inmediata mayor de 5 cms en adultos ó de 3 en niños. Otros recomiendan reducirla (2).

2. Reacción local tardía mayor de 8 cms, o menor si es muy sintomática. La SEAIC en 1990 recomendó reducirla si superaba los 10 cms.
3. Retraso del intervalo de tiempo entre dosis.

Debe reducirse la dosis en las siguientes situaciones:

1. Reacciones sistémicas, inmediatas o tardías. La magnitud de la reducción depende de la gravedad de la reacción. La guía de la TSA en 1997 recomendó reducir la dosis siguiente en caso de que la anterior produjera una caída del PEF a los 30' mayor del 10% (20).
2. Aumento de la exposición a alérgenos, por ejemplo en tratamiento coestacional.
3. Cambio de vial en extractos no estandarizados.

Monitorización de la Inmunoterapia

Para conseguir el máximo beneficio de la IT (máxima eficacia con menores efectos adversos) es necesario monitorizar todas las incidencias del procedimiento terapéutico. Así, la monitorización de la IT tiene tres objetivos:

1. Registrar las condiciones del paciente y las reacciones tras las dosis como guía del tratamiento (**monitorización de la seguridad**).
2. Evaluar el efecto de la IT (**eficacia**).
3. Recoger datos para mayor información de médicos, personal sanitario y pacientes (**recogida de datos**).

Dado que la eficacia de la IT no es el objeto del presente trabajo, únicamente recordaremos sobre su monitorización que ésta debe basarse en métodos clínicos porque aún no disponemos de un marcador bioquímico o inflamatorio suficientemente útil para valorar la eficacia de la IT en un paciente concreto (4;134).

Monitorización de la Seguridad

Para reducir al mínimo la incidencia de reacciones adversas la monitorización de la seguridad debe incluir:

1. Evaluación del paciente
2. Definición y gradación de los efectos secundarios, y
3. Registro de parámetros de seguridad.

Evaluación del Paciente

Se debe monitorizar la situación de cada paciente antes, durante y después de las inyecciones. Se recomienda que se sigan unas normas de exploración predefinidas.

Definición y Gradación de Efectos Secundarios

Son varios los modos de clasificación de las reacciones adversas, pero son muy similares. Nosotros hemos seguido la clasificación de la EAACI de 1993 (3), asumida por la OMS en 1997 (1). La nueva guía EAACI (4) hace una nueva clasificación de las reacciones sistémicas en la que destaca el hecho de que reparte la gradación de reacciones objetivables en 4 grados en lugar de los 3 previos, y que utiliza la precocidad de la reacción como criterio de gravedad, con lo que se desdibuja el concepto clásico que definía las reacciones como inmediatas o tardías.

Tabla 4. Gradación de las Reacciones Sistémicas

<i>EAACI 1993</i>	<i>EAACI 2006</i>
<i>Reacciones Sistémicas Inmediatas</i>	
<p>0 NO SÍNTOMAS</p> <p>1 SÍNTOMAS NO ESPECÍFICOS Probablemente no IgE-mediadas, como malestar, cefalea...</p> <p>2 REACCIONES SISTÉMICAS LEVES Rinitis o asma leves que responden adecuadamente a inhalaciones de agonistas beta 2 y antihistamínicos.</p> <p>3 REACCIONES SISTÉMICAS QUE NO PONEN EN PELIGRO LA VIDA Urticaria, angiedema o asma grave que responden bien al tratamiento</p> <p>4 SHOCK ANAFILACTICO Reacción de evolución rápida con prurito, enrojecimiento, eritema, obstrucción bronquial, etc., que requiere un tratamiento intensivo.</p>	<p>0 NO SINTOMAS O INESPACIFICOS</p> <p>1 R. SISTÉMICAS LEVES Urticaria localizada, rinitis o asma leve con caída del PEF < 20%</p> <p>2 R. SISTÉMICAS MODERADAS Síntomas de comienzo lento (>15 min.) con urticaria generalizada o asma moderado (caída de PEF < 40%)</p> <p>3 R. SISTÉMICAS GRAVES Comienzo rápido (antes de 15 min.) con urticaria generalizada, angiedema o asma grave (con caída de PEF > 40%)</p>
<i>Reacciones Sistémicas Tardías</i>	
<p>NS: Síntomas inespecíficos</p> <p>U: Urticaria</p> <p>E: Eczema</p> <p>RC: Rinoconjuntivitis</p> <p>AE: Angioedema</p> <p>A: Asma</p>	<p>4 SHOCK ANAFILÁCTICO Reacción inmediata de picor, flushing, eritema, urticaria generalizada, estridor, asma inmediato, hipotensión, etc....</p>

Recogida de Datos

El especialista que prescribe IT es responsable de:

1. Dar una información estructurada al paciente
2. Monitorizar la IT, y
3. Proporcionar información continua a los profesionales y pacientes involucrados en el tratamiento.

Los objetivos de la recogida de datos son: 1) mejorar el contacto entre los pacientes, médicos y enfermeras involucrados para aumentar la seguridad; 2) obtener una información completa del paciente antes, durante y después de las dosis; y 3) obtener una información continua sobre parámetros de eficacia y seguridad de grupos de pacientes.

Hay varias formas de recogida de datos pero se recomienda un sistema que pueda adaptarse al proceso de datos del ordenador. La EAACI recomendó unos formularios para rellenar en cada visita, que hemos trasladado a la pantalla del ordenador con un esquema similar. Se deben registrar: 1) el extracto, concentración, volumen y dosis; 2) el estado del paciente incluyendo el Peak-flow antes y 30 minutos después de la inyección; 3) los efectos secundarios inmediatos y tardíos de la dosis previa; y 4) las exposiciones recientes al alérgeno y cualquier otra circunstancia que pueda indicar una modificación de la pauta prevista (figura 3).

Esta práctica de recogida de datos, que se ha aplicado de forma sistemática en los últimos 12 años con los esquemas recomendados por las guías desde que iniciamos la administración de extractos alérgicos en nuestra unidad de Inmunoterapia, junto con datos extraídos de la historia clínica de los pacientes, son la base del presente trabajo.

Figura 3. Formulario de recogida de datos de inmunoterapia (EAACI 1993).

Nombre _____

Fecha de nacimiento _____

Incremento de Dosis **Mantenimiento**

Médico Convencional

Agrupada

Alergeno Rápida

Registro antes de la inyección											Registro a los 30 min.			Registro en siguiente visita			
Fecha	Modificación dosis*	PEF	Lote Nº	Conc.	Volumen	Lugar	Hora	Signo	Reacción Inmediata		Reacción Tardía						
a	*	F	Nº	Conc.	ml	de iny.	de iny.		Hinchazón local	Reacción ** Sistémica	PEF a los 30 min.	Hinchazón local	Reacción*** Sistémica	Comienzo o/fin			

* Razón para modificar dosis; ** Reacción sistémica inmediata; *** Reacción sistémica tardía

e

Hipótesis

Este Trabajo se basa en las siguientes hipótesis:

- La recogida sistemática de parámetros de seguridad durante la administración de extractos alérgicos, relativos a variables del paciente, del extracto y de las dosis administradas, permite conocer la incidencia y los factores de riesgo implicados en el desarrollo de reacciones sistémicas por la inmunoterapia.
- La intervención sobre las variables de seguridad que inciden en los factores de riesgo reduce la incidencia de reacciones sistémicas a la inmunoterapia:
 - Estabilizar el asma sintomática retrasando la dosis prevista.
 - Modificar la pauta de administración reduciendo la dosis en el caso de caída del PEF en la dosis previa.
 - Modificar la pauta reduciendo la dosis en caso de reacción tardía local.
- Las pautas de iniciación agrupadas (*cluster*) reducen la incidencia de reacciones sistémicas.



Objetivos

Objetivos Generales

1. Conocer las características de la población del Área Sanitaria que recibe inmunoterapia en nuestra unidad y su evolución a lo largo del tiempo (1994-2005).
2. Reducir la incidencia y gravedad de las reacciones adversas, especialmente sistémicas, producidas por la inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica, mediante un estudio prospectivo longitudinal de intervención.

Objetivos Específicos

1. Desarrollar una herramienta informatizada para la recogida de datos de seguridad de las dosis de inmunoterapia subcutánea administradas en una Unidad.
2. Determinar las características sociodemográficas y de exposición de nuestra población, y su evolución en el tiempo.
3. Determinar la Incidencia de las Reacciones Adversas, especialmente sistémicas, producidas por la Inmunoterapia Subcutánea en los pacientes atendidos en la Unidad de Inmunoterapia Ambulatoria del Centro de Especialidades de Argüelles.
4. Determinar los Factores de Riesgo de las Reacciones Sistémicas.

Objetivos

5. Establecer estrategias y modificar los procedimientos para reducir los Factores de Riesgo cuando sea posible.
6. Valoración de Nuevas Pautas rápidas agrupadas de administración.
7. Evaluar la utilidad de las medidas propuestas.



Material y Métodos

Diseño del Estudio – Planteamiento Metodológico

El presente trabajo se plantea como un estudio prospectivo longitudinal de intervención con un diseño *cuasi-experimental* (antes y después).

Primero desarrollamos la aplicación informática para la recogida de datos de seguridad (135) y establecimos los procedimientos, de acuerdo con la GPC de la EAACI de 1993 y la Normativa de la SEAIC de 1990, para la administración de la IT subcutánea en la Unidad de IT del Centro de especialidades de Argüelles (1994).

Posteriormente se ha desarrollado en dos fases (figura 4):

1. Estudio prospectivo, descriptivo y analítico para conocer la **incidencia y factores de riesgo** de las reacciones sistémicas por IT subcutánea de los pacientes atendidos en nuestra unidad. Esta fase, desarrollada entre 1994 y 1999, incluye los registros de los primeros 277 pacientes y sus 5768 dosis (73;136).
2. **Estudio de Intervención**, de acuerdo a los resultados de la primera fase, para reducir la incidencia de reacciones a la IT y valorar la efectividad de las medidas tomadas (1999-2005). En esta parte del estudio se incluyeron los siguientes 291 pacientes y las 4229 dosis que recibieron, y se compararon las dos poblaciones de pacientes vacunados.

Figura 4. Cronograma.

Fecha	ACTIVIDAD	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	PACIENTES DOSIS
1994	Diseño Aplicación informática para recogida de datos		
↓	↓		
1994 Julio 1999	Administración IT, según Protocolo EAACI 1993	FASE 1	Grupo 0 277 5768
↓	↓	Análisis de Factores de Riesgo 1.	
Agosto 1999 2005	Administración IT Protocolo MODIFICADO	FASE 2	Grupo 1 291 4229
		Estudio de Poblaciones. Análisis de Factores de Riesgo 2.	

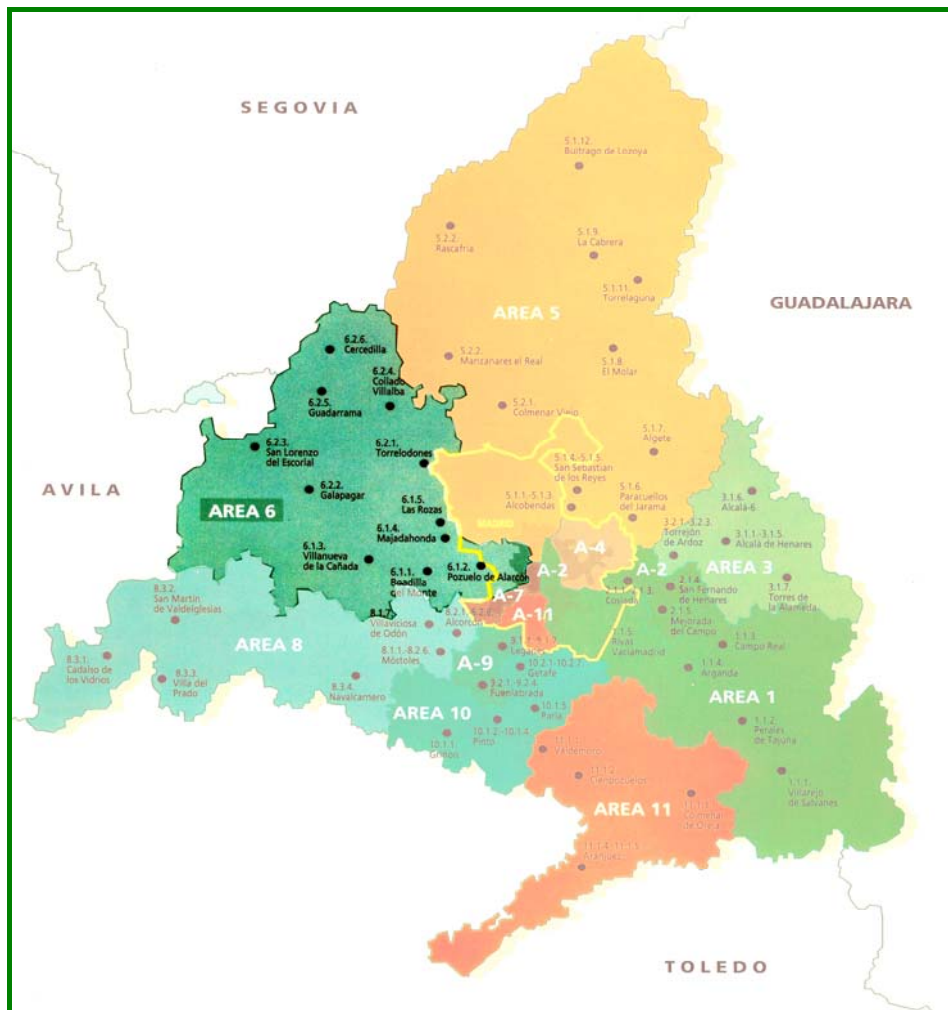
Población de Estudio

Los sujetos incluidos en este estudio proceden del total de 3043 pacientes atendidos en el Centro de Especialidades de Argüelles, perteneciente al Área 6 de Madrid, por alergia respiratoria o anafilaxia por

himenópteros, a los que se prescribió inmunoterapia. Hemos incluido todos aquellos enfermos que han recibido, al menos, una dosis en nuestra unidad de inmunoterapia entre los años 1994 y 2005, separados en dos grupos según hubieran recibido inmunoterapia antes o después de julio de 1999.

De los 755 pacientes a los que se prescribió IT en el primer período, se incluyeron en la primera fase de estudio los 277 (36,6%) que habían recibido al menos una dosis en la UIT. En la segunda fase incluimos 291 sujetos de los 2277 a los que se prescribió IT (12,7%).

Figura 5. Área 6 de la Comunidad de Madrid.



Estos pacientes provienen mayoritariamente de poblaciones situadas en la zona noroeste de la corona metropolitana de Madrid (Área 6), caracterizada demográficamente por ser una población joven de enorme crecimiento, y socialmente de clase media alta (figura 5).

Los criterios iniciales, o sobrevenidos, para que un paciente recibiera la IT en nuestra Unidad de IT, en lugar de recibirla en su Centro de Salud, incluyeron:

1. Asma moderada o Asma inestable.
2. Extractos de Himenópteros (todas las dosis).
3. Pautas no convencionales (todas las dosis de la iniciación).
4. Retrasos, hasta alcanzar pauta prefijada (en fase de iniciación o continuación).
5. Reacciones adversas en el Centro de Salud (especialmente sistémicas, y hasta encontrar la dosis de mantenimiento tolerada)
6. Imposibilidad del paciente de acudir a su Centro de At. Primaria.

Toda la IT administrada había sido indicada, de acuerdo a criterios diagnósticos habituales, por alguno de los alergólogos de la unidad. Los extractos empleados han sido todos estandarizados en unidades biológicas y/o unidades de masa, y se han empleado las marcas y extractos comerciales de mayor presencia en el mercado español.

Se han recabado datos de todos los pacientes y sus dosis administradas en nuestra unidad entre 1994 y 2005.

Se han desechado los datos relativos a las dosis del segundo periodo de los pacientes que ya hubieran recibido en el primero, para facilitar el análisis estadístico.

Variables

Las variables del estudio se dividen en: 1) variables del paciente; 2) variables del extracto (caja de vacuna); y 3) variables de la dosis, de las que se estudian como variables dependientes principales la presencia o no de reacciones sistémicas inmediatas o tardías tras cada dosis administrada.

Debido al escaso número de sucesos adversos en el segundo periodo, los valores o categorías de algunas variables fueron agrupados como se explica más adelante.

Variables de los Pacientes

Como variables de **filiación** se recogieron: la edad, el sexo, la procedencia y la profesión. La edad se trató como variable cuantitativa, pero posteriormente se dividió en tres y, finalmente, en dos tramos: de edad menor o igual a 10 años y mayores de 10 según su fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico o indicación de la IT (por defecto; la de la entrada en la base de datos). Estimamos como exposición ocupacional la referida por el paciente en la historia clínica en cuanto que empeoraran sus síntomas en su ambiente laboral (jardineros polínicos o expuestos a animales o polvo, principalmente empleadas de hogar). Se consideró inmigrante a todo paciente nacido fuera que llevara menos de 15 años en España.

Como variables **clínicas** se recogieron el diagnóstico (rinoconjuntivitis – sin asma; asma – con o sin rinoconjuntivitis; o anafilaxia por himenópteros); la gravedad del asma (según GINA (50), en los asmáticos); las sensibilizaciones (recogidas como variables independientes dicotómicas: gramíneas, malezas, árboles –excepto olivo y arizónica, olivo, arizónica, ácaros, hongos, epitelios e himenópteros); y la Hiperreactividad bronquial (dicotómica: considerando como corte el valor de PD20 para el FEV1 de 0,9 mg de metacolina). Para el

“grado de sensibilización” (polisensibilización) se contaron los grupos alérgicos anteriores a los que el paciente estaba sensibilizado en el momento del diagnóstico. No obstante, en la segunda fase de estudio se creó una nueva variable dicotómica, considerándose polisensibilizados los pacientes con 4 o más sensibilizaciones. Se creó la variable dicotómica “Inestable” (sí; no), estableciéndose como “Sí” en aquellos pacientes que hubieran tenido una caída asintomática del PEF mayor del 15% en cualquiera de sus dosis.

Igualmente se extrajeron de la historia clínica variables **ambientales** como el tipo de vivienda (piso o unifamiliar); presencia de moquetas; humedad o mascotas (gato y/o perro) (tabla 5).

Como variables **dependientes** del estudio se recogieron las reacciones sistémicas, tanto inmediatas (RIS) como tardías (RTS) categorizadas como Sí (paciente con una o más reacciones sistémicas objetivables) o No (paciente sin reacción sistémica o con síntomas inespecíficos).

Para comparar los pacientes de cada fase se creó la variable grupo, según pertenecieran a la primera fase (grupo 0) o a la segunda (grupo 1).

Además, como variable de cada paciente se contabilizó el “número de dosis” que recibieron en nuestra unidad.

Tabla 5. Variables del paciente.

Variable	tipo	valores
edad inicial	cuantitativa discreta	4 - 70
edad 2	ordinal	<=10; >10
sexo	nominal dicotómica	varón; mujer
población	nominal	Centro de Salud
diagnóstico	nominal	Rinoconjuntivitis; asma; anafilaxia
severidad asma (en asmáticos)	nominal	Intermitente, leve persistente, moderado persistente
PD20 metacolina	nominal	Positiva; Negativa; No realizada **
exposición ocupacional	nominal	Sí, No; Desconocido **
inmigrante	nominal	Sí, No; Desconocido **
sensib. gramíneas	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. malezas	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. árboles	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib cup. arizonica	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. ácaros	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. hongos	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. epitelios	nominal dicotómica	Sí; No *
sensib. himenópteros	nominal dicotómica	Sí; No *
grado de polisensibilización	cuantitativa discreta	1-7
tipo de vivienda	nominal	Piso; unifamiliar; desconocida **
presencia de moquetas	nominal	Sí, No; desconocido **
exceso de humedad	nominal	Sí, No; desconocido **
presencia de Perro	nominal	Sí, No; desconocido **
presencia de Gato	nominal	Sí, No; desconocido **
Inestable	nominal dicotómica	Sí; No *
RIS (Reacción Inmediata Sistémica)	nominal dicotómica	0; 1; 2; 3 (según grados EAACI 1993) * Sí (2 y 3); No (0 y 1)
RTS (Reacción Tardía Sistémica)	nominal dicotómica	0; SI; U; AE; E; RC; A (según EAACI 1993) * Sí (U, AE, E RC y A); No (0 y SI)
Grupo	nominal dicotómica	0 (primera fase); 1 (segunda fase)*
número de dosis	cuantitativa discreta	1- 96

* No hay valores nulos. **Valores nulos.

Variables de los Extractos

En relación con los extractos alergénicos las variables definidas fueron: nombre comercial del extracto; fabricante; tipo de extracto (acuoso, depot o modificado - alergoides); tipo de pauta; intervalo entre dosis (1, 2 o 4 semanas) y composición (tabla 6).

Tabla 6. Variables de los extractos.

Variable	tipo	valores
nombre de extracto	nominal	*
casa comercial	nominal	*
composición	nominal	pólenes, pólenes con arizónica, pólenes con malezas, ácaros, epitelios, hongos o himenópteros *
tipo de extracto	nominal	acuoso; depot; modificados *
tipo de pauta	nominal	iniciación convencional, mantenimiento convencional; <i>rush</i> ; <i>cluster</i> 3-3-2-2 o <i>cluster</i> 2-2-2. *
intervalo entre dosis	nominal	1, 2 ó 4 semanas *
* No hay valores nulos.		

En la primera fase del estudio únicamente se emplearon pautas de iniciación y continuación convencionales; pero en la segunda fase se emplearon, además, iniciaciones *rush* y dos pautas *cluster*: 3-3-2-2 (con 4 visitas y 3, 3, 2 y 2 dosis en cada una); y 2-2-2 (con 3 visitas y 2 dosis en cada una), que habían demostrado seguridad con extractos como los que habitualmente empleamos (tabla 7) (111;137).

En cuanto a la composición de los extractos, todos los extractos con pólenes se agruparon en una sola categoría para la segunda fase.

Para facilitar el análisis estadístico las variables correspondientes a los extractos se adjudicaron a cada una de las dosis para aplicar los modelos estadísticos en solo dos niveles (pacientes y dosis).

Tabla 7. Pautas rápidas

DIAS	pauta <i>rush</i> **		pauta 3-3-2-2 *		pauta 2-2-2 *	
	vial	volumen	vial	volumen	vial	volumen
1	2	0,2 0,3	1	0,1 0,2 0,4		
8			2	0,1 0,2 0,4	2	0,2 0,4
15	2	0,5	3	0,1 0,2	3	0,1 0,2
22			3	0,4 0,4	3	0,4 0,4

Las dosis de un día se administran cada 30 minutos y se observa al paciente 60 min. tras la última.

*La primera dosis de mantenimiento es 0,8 ó 1 CC. (según el extracto) a las 4 semanas.

** Sólo con extractos Depigoid® (Leti©), con dosis de mantenimiento de 0,5.

Variables de las Dosis

Se incluyen: fecha de la dosis (y se calcula la edad actual para esa fecha); hora de administración; Nº de vial, volumen de la dosis; enfermera administradora; Peak Flow antes y a los 30 minutos de cada dosis; y la presencia o no en la dosis anterior de RIL, RTL, RIS o RTS. Como variables dependientes se recogieron los datos de la presencia o no en cada dosis de RIL, RTL, RIS o RTS. Las reacciones sistémicas (RIS y RTS) fueron clasificadas de acuerdo a los criterios EAACI. No obstante, para el estudio estadístico, las reacciones inmediatas sistémicas (RIS) se agruparon en una variable dicotómica (Sí = grados 2 y 3; y No = grados 0 y 1). No hubo ninguna RIS grado 4. Igualmente las RTS agruparon los valores en No (0 y síntomas inespecíficos); Sí (urticaria, angiedema, eccema, rinoconjuntivitis o asma).

Con los valores de Peak Flow se calculó la variación del PEF en cada dosis según la fórmula:

- **Var PEF %** = $100 * (\text{PEF post} - \text{PEF previo}) / \frac{1}{2} (\text{PEF post} + \text{PEF previo})$.

Igualmente fue calculada la caída del Peak Flow previo respecto al mejor basal o medio del paciente según las fórmulas:

- **Caída PEF Basal %** = $100 * (\text{PEF previo} - \text{PEF basal}) / \text{PEF basal}$;
y
- **Caída PEF med Basal %** = $100 * (\text{PEF previo} - \text{PEF medio}) / \text{PEF medio}$

Utilizamos como PEF basal el mejor registro del paciente y como PEF medio el promedio de todas las determinaciones del paciente. La “Var PEF %” se transformó en dicotómica estableciendo como “**Si**” caídas iguales o mayores del 15 %, y para la caída del PEF basal o medio se cortó en el 20 %.

Otras variables calculadas fueron el “Nº de dosis” (como variable del paciente) y el “Tiempo de dosis”, calculándose esta última para cada dosis como la diferencia en meses entre la fecha de inicio de la IT y la dosis actual.

Se creó también la variable “Grupo” para estratificar en los análisis los pacientes o las dosis del primer y segundo periodo de estudio de acuerdo a la fecha de dosis fuera anterior o posterior al 27/07/1999; esto es, antes y después de modificar los procedimientos de administración (tabla 8).

Tabla 8. Variables de dosis.

Variable	tipo	valores
edad actual	ordinal	<10; 11-30; > 30 *
fecha dosis	nominal	1º; 2º; 3º y 4º trimestres *
hora dosis	nominal	mañana; tarde *
vial	nominal	1; 2; 3; y 4 *
volumen	cuantitativa	0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; y 1. *
firma	nominal	enfermera administradora *
caída PEF basal	dicotómica	< 20% ó >= 20%
caída PEF med basal	dicotómica	< 20% ó >= 20%
var. PEF previa	dicotómica	< 15% ó >= 15%
RIL previa	dicotómica	Sí; No *
RTL previa	dicotómica	Sí; No *
RIS previa	dicotómica	0; 1; 2; 3 (según grados EAACI 1993) * Sí (2 y 3); No (0 y 1)
RTS previa	dicotómica	0; SI; U; AE; E; RC; A (según EAACI 1993) * No (0 y SI); Sí (U, AE, E, RC ó A)
GRUPO	dicotómica	fecha dosis <27/07/1999 ó > 27/07/1999 *
meses desde inicio	cuantitativa	0 – 71 *
DEPENDIENTES		
RIL	dicotómica	Sí; No *
RTL	dicotómica	Sí; No *
RIS	dicotómica	0; 1; 2; 3 (según grados EAACI 1993) * Sí (2 y 3); No (0 y 1)
RTS	dicotómica	0; SI; U; AE; E; RC; A (según EAACI 1993) * Sí (U, AE, E, RC ó A); No (0 y S.I.)
* No hay valores nulos.		

Origen y Recogida de Datos

Los datos se obtienen de la aplicación informática diseñada al efecto en 1993 - 94 con la ayuda de una beca de la Fundación de la SEAIC. Se trata de una aplicación Access® (Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA) con tres formularios principales para la entrada de datos (135):

Formulario de Pacientes: Los datos de filiación del paciente son introducidos en el momento de acudir a la Unidad de Inmunoterapia por primera vez para recibir la primera dosis. El resto de variables del paciente (diagnóstico, sensibilizaciones, variables ambientales...) son introducidas a partir de los datos clínicos y exploratorios de su historia clínica (figura 6).

Figura 6. Formulario de Pacientes.

The screenshot shows a Microsoft Access window titled 'Microsoft Access - [ENTRADA DE PACIENTES]'. The main title bar of the form is 'PACIENTES'. At the top, there are search buttons for 'BUSCAR Nº Hª' and 'APELLIDOS'. Below this, the form is divided into several sections:

- Patient Identification:** NOMBRE: ALFREDO IGLESIAS CADARSO; Nº HISTORIA: 5555555; Fecha Dx: 06/01/2007; Sexo: varón; Fecha Nac: 06/04/1963; EDAD Inicial: 43; Edad Actual: 43.
- Contact Information:** Dirección: C/ Urbión 10. 1ª B. Las Rozas de Madrid 28231; Teléfono: 654706354, 916381293; Observaciones: Médico.
- Referral Info:** Centro Remitente: LAS ROZAS; Médico Remitente: ALONSO.
- Diagnosis:** DIAGNÓSTICO: ASMA; Severidad Asma: Leve Persistente; Rinitis: Perenne, Leve Persistente.
- Sensibilizations:** A list of allergens with checkboxes: gramineas, olivo, malezas, arboles, arizonica, acaros, hongos, perro, gato, himenopteros.
- Other Conditions:** OTRAS: inmigrante, ocupacional, inestable.
- Respiratory Data:** ESPIRO. BASAL; CVE, VEMS, PEEF, MEEF; Broncodilatación: Negativa; HRB: Metacolina; PD20: 0.544.
- Medication:** A large yellow box labeled 'OMALIZUMAB' is present on the right side of the form.

Formulario de Extractos: También el primer día que el paciente acude a recibir la primera dosis de IT, y después de los datos de filiación, la enfermera administradora introduce las variables relativas al extracto (caja) que va a administrar (figura 7).

Figura 7. Formulario de Extractos.

Gato	%
	100
	0
	0
	0
	0

Formulario de Dosis: En cada una de las visitas en las que el paciente acude a recibir IT, la enfermera administradora introduce los datos de seguridad relativos a cada dosis, y posibles incidencias de la dosis previa si las hubiera (figura 8). Si el enfermo no fuera apto para recibir la dosis que le corresponde, la enfermera anota el motivo e introduce el valor "0" en el volumen de dosis. Las dosis no administradas no se emplearon para el análisis estadístico.

Cada formulario vuelca los datos en tablas independientes de pacientes, extractos y dosis. Cada una de estas tablas tiene un identificador único de cada registro, que además permite relacionar los datos de las tres tablas.

Una serie de macros, campos de lista y máscaras para la entrada de datos facilitan el manejo de la aplicación y evitan posibles errores, a la vez que obligan a la enfermera que los recoge a no olvidar datos imprescindibles.

Figura 8. Formulario de Dosis.

The screenshot shows a Microsoft Access form with the following sections:

- Patient Selection:** 'SELECCIONAR PACIENTE: IGLESIAS CADARSO, ALFREDO' with a dropdown menu.
- Patient Information:** 'IGLESIAS CADARSO, ALFREDO' with buttons for 'VER PAUTA', 'PEEF basal', 'teléfono: 654706354', 'VEWS basal', and 'Nº Hª: 5555555'.
- LISTA DE EXTRACTOS:** A table with columns: EXTRACTO, LABORATORIO, TIPO, ANTIGENO, PAUTA, FECHA, R. Severa, ACTIVO, Puesta, Cod. Exto.

EXTRACTO	LABORATORIO	TIPO	ANTIGENO	PAUTA	FECHA	R. Severa	ACTIVO	Puesta	Cod. Exto.
pangramin depot	ALK - ABELLÓ	depot	GATO 100%	mantenimiento convencional	06/01/2007	NO	Sí	AP	13784
- LISTA DE DOSIS:** A table with columns: FECHA, PEEF, VIAL, COMC, VOL, SITIO, MBRA, FIRMA, PEEF, R. I. L., R. I. S., R. T. L., R. T. S., MODIF. DE DOSIS.

FECHA	PEEF	VIAL	COMC	VOL	SITIO	MBRA	FIRMA	PEEF	R. I. L.	R. I. S.	R. T. L.	R. T. S.	MODIF. DE DOSIS
11/01/05	430	3	100	0,8	BI	10:41	LD	430					
16/02/05	450	3	100	0,8	BD	10:36	KR	440	1				
28/04/05	415	3	100	0,8	BD	11:04	KR	410					
29/06/05	500	3	100	0,8	BI	10:42	KR	460					
07/09/05	450	3	100	0,8	BD	12:09	LD	470					
30/11/05	450	3	100	0,8	BD	11:02	LD	470					
* 06/01/07													
- PAUTA PREDEFINIDA:** A dialog box showing 'VIAL 3 3' and a list of doses: d1 0.4 0.4, d2 0.6 0.6, d3 0.8 0.8, d4 0.8 0.8, d5 0.8 0.8. It also specifies 'intervalo: 1 MES' and a note: 'SOLICITAR REVISION MEDICA ANTES DE AGOTARLA'.
- Observaciones de Enfermería:** A text input field.
- Cod. Exto:** 13784

Para su exportación al programa de análisis estadístico (SPSS) se ejecutó una consulta con los datos de las tres tablas relacionadas junto con los campos calculados (edad, edad actual, Variaciones del PEF, Caídas del

PEF respecto del Basal, número de dosis y Tiempo de dosis), y excluidos los campos relativos a datos personales.

Cuando acuden a la unidad por primera vez los pacientes son informados de que sus datos clínicos (los datos de filiación personal como el domicilio o teléfono no son manejados) pueden ser utilizados para estudios como el presente dando su consentimiento verbal. Solo se exige consentimiento informado por escrito para el caso de recibir la IT con pautas no convencionales.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa informático SPSS 12.0 para Windows (SPSS inc. Chicago, IL, EEUU), y se realizó sobre las tablas de pacientes y dosis separadamente para poder conocer los factores de riesgo asociados al paciente como unidad estadística por un lado; y, por otro, los factores de riesgo de cada una de las dosis administradas a un paciente empleando como unidad estadística cada registro de dosis. Por otro lado, esta separación permite conocer la evolución demográfica de la población que hemos atendido en estos años.

En primer lugar, y en los dos casos, se realiza un estudio descriptivo mediante distribuciones de frecuencia de las variables registradas. Las variables cuantitativas se resumen determinando su media y desviación estándar, así como su mediana y distribución por intervalos. Las variables cualitativas se resumen según la distribución de frecuencias de sus respectivas proporciones.

En el estudio analítico se aplica inicialmente un *análisis bivariante* que, según las variables de estudio, consiste en un estudio de contingencia para las variables cualitativas y un procedimiento exploratorio para las variables cualitativas y cuantitativas (“Edad inicial”, “grado de sensibilización”, “número

de RIS por paciente”, “numero de RTS por paciente” y “Número de Dosis” en la tabla de pacientes; y “edad actual” y “meses desde el comienzo” para la tabla de dosis).

En el estudio de tablas de contingencia se establece un análisis de la relación entre todas las variables cualitativas (incluida la edad en dos tramos y el número de dosis en 2 tramos según el paciente hubiera recibido en la UIT igual o menos de 10 dosis o más de 10 inyecciones) y la presencia de reacciones sistémicas. También se emplearon tablas de contingencia para comparar los grupos antes y después. Se aplicó la prueba de χ^2 , siguiendo los criterios de Cochran (χ^2 corregida por la continuidad para $n > 40$ o para $n > 20$ con todas las frecuencias esperadas a partir de 5; prueba exacta de Fisher para $n < 20$ o para la frecuencia esperada más pequeña menor de 5). Se establece un nivel de significación para un valor $p < 0,05$.

En el análisis exploratorio se estudian las variables cuantitativas ya mencionadas para comparar ambas poblaciones y en relación con las variables dependientes: RIS y RTS. Las pruebas estadísticas para el contraste de hipótesis se efectúan mediante la prueba U de Mann-Whitney al tratarse de variables con distribución no paramétrica de acuerdo a las pruebas previas de Kolmogorov-Smirnoff. También aquí, el nivel de significación utilizado para las decisiones estadísticas se establece en el 5% ($p < 0,05$).

Posteriormente se realizó un análisis *multivariante* mediante el método de *regresión logística binaria* para medir la influencia simultánea e independiente de los posibles factores de riesgo sobre el desarrollo de reacciones sistémicas. En este modelo se incluyeron únicamente aquellas variables que habían demostrado asociación con la presencia de reacciones sistémicas en el análisis bivariante, además de otras que pudieran tener relevancia clínica. Como procedimiento principal de ajuste de los modelos se utilizó el “adelante condicional” que va introduciendo las variables más significativas sucesivamente hasta llegar al modelo óptimo que, con el menor número de variables explique la mayoría de la variable respuesta que, en este

caso, es la presentación de reacciones sistémicas. La aplicación de los modelos de regresión logística se realizó en la tabla con los datos relativos a los pacientes y en la tabla de dosis para diferenciar, como se ha dicho, por un lado, los factores de riesgo asociados a cada enfermo y, por otro, los asociados a cada inyección concreta. Esto resultó imprescindible al comprobar que múltiples variables que demostraron asociación con las reacciones sistémicas en el estudio bivariante (tanto en los pacientes como en las dosis), presentaron bastantes diferencias en su distribución en los grupos antes y después.

Los resultados se presentan agrupados en resultados de los pacientes, por un lado, y resultados de las dosis por otro,- para destacar los factores de riesgo de cada nivel de análisis: pacientes y dosis.



Resultados

Pacientes

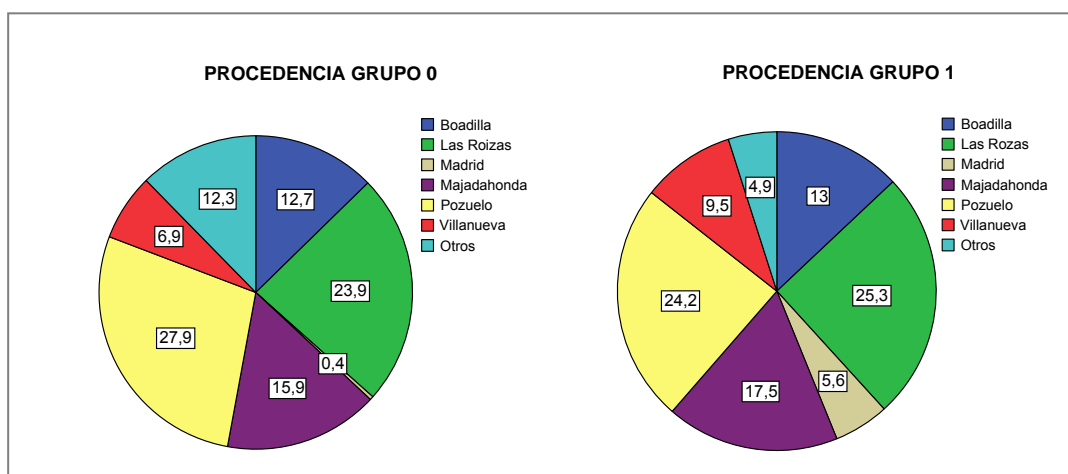
Caracterización de las Poblaciones

Características Clínicas

Se estudian un total de 568 pacientes, de los que 277 corresponden al primer grupo (anteriores a agosto de 1999) que recibieron un total de 5768 dosis en nuestra unidad. El segundo grupo esta formado por los siguientes 291 enfermos, que recibieron un total de 4229 dosis, después de modificar los protocolos de administración. Se compararon estos grupos para conocer la evolución de la población atendida a lo largo de estos 12 años.

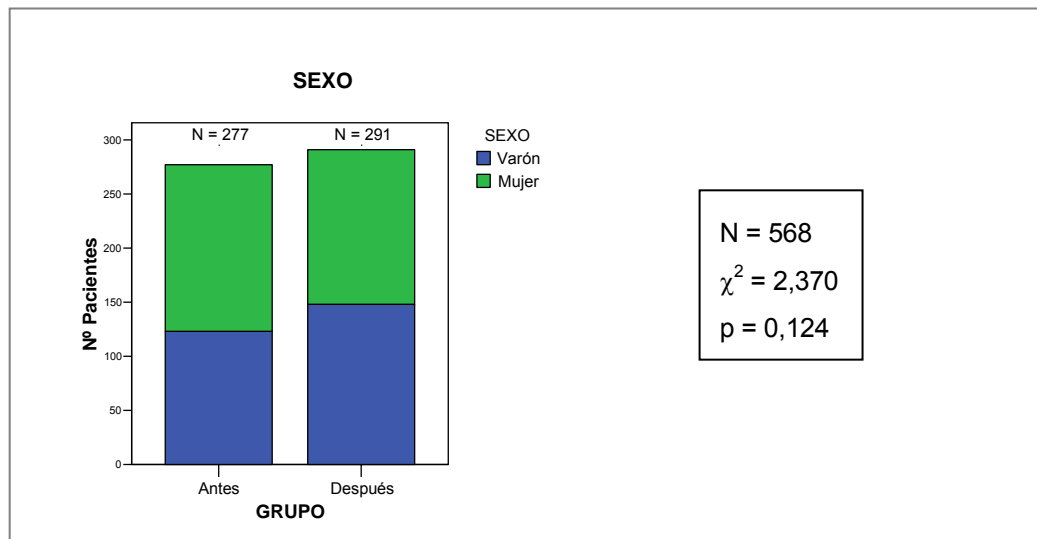
Los pacientes procedían principalmente de los municipios de Pozuelo, Majadahonda y Las Rozas, pero en el segundo grupo hubo más pacientes procedentes de otros municipios (figura 9).

Figura 9. Lugar de procedencia de los pacientes (%).



Hubo 271 varones (47,7%) y 297 mujeres (52,3%) sin diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (figura 10) respecto al sexo.

Figura 10. Distribución del sexo en los grupos de pacientes.



La **edad** de los pacientes se situó entre los 4 y 70 años con una media de 25,8 años y una mediana de 23 (distribución no normal). Los pacientes del segundo grupo fueron significativamente mayores ($p < 0,000$) con una edad media de 29,07 años frente a los 22,44 del primer grupo (medianas de 17 y 27,5 años respectivamente) (figura 11).

La edad fue igualmente diferente al hacer categórica esta variable (tabla 9), destacando en la segunda fase el grupo de mayores de 30 años. El porcentaje de mayores de 10 años fue del 72,2% en el primer grupo y del 87,2% en el segundo ($p < 0,000$).

Figura 11. Diagrama de cajas e histogramas de la edad y su distribución en cada grupo.

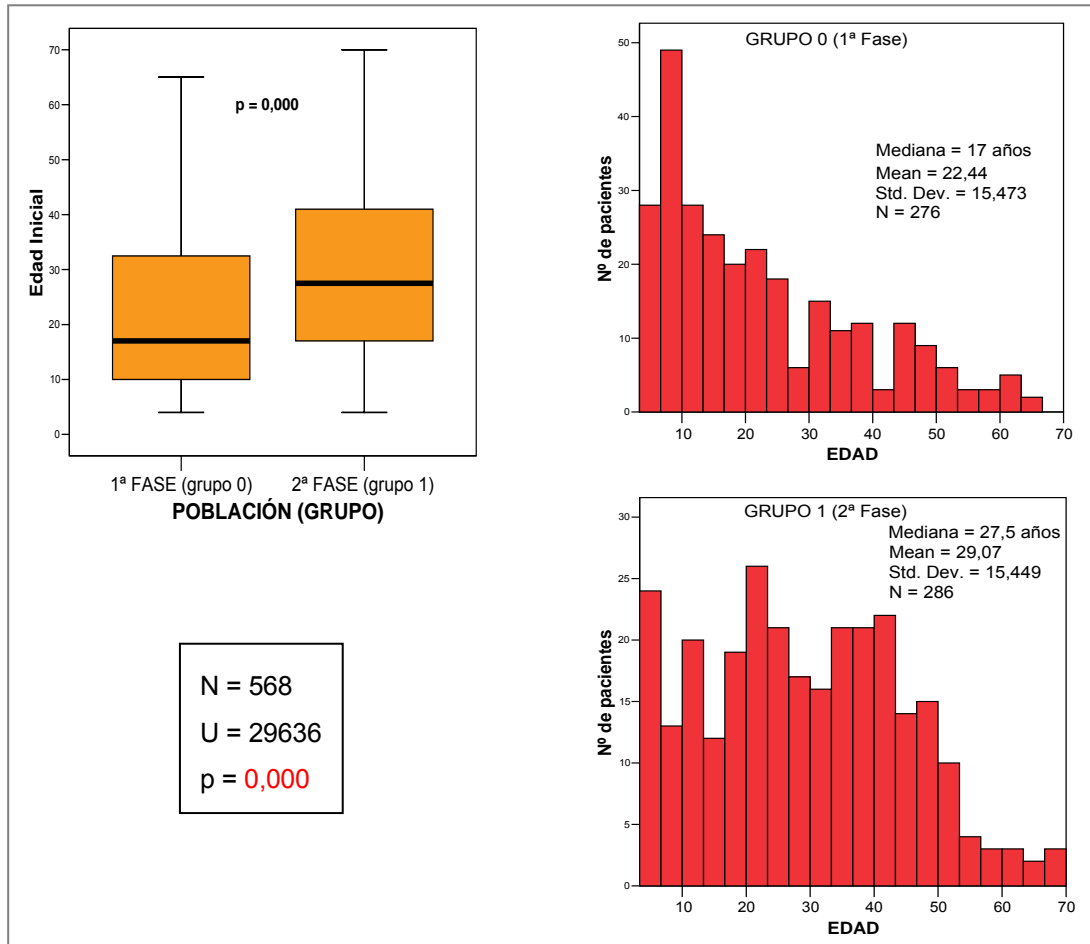


Tabla 9. Tabla de contingencia de la edad en categorías por grupos de población.

EDAD		GRUPO		Total
		0 (1ª Fase)	1 (2ª fase)	
1 (4 – 10 años)	Recuento	77	37	114
	%	27,8%	12,8%	20,1%
2 (11 – 30 años)	Recuento	125	119	244
	%	45,1%	41,2%	43,1%
3 (> 30 años)	Recuento	75	133	208
	%	27,1%	46,0%	36,7%
Total	Recuento	277	289	566
	%	100,0%	100,0%	100,0%

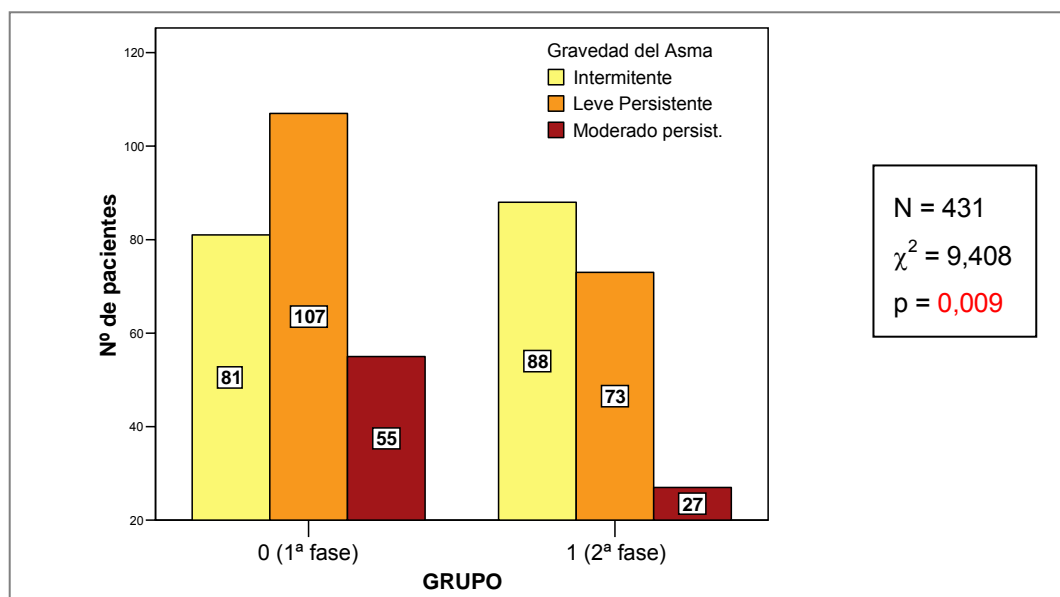
También se encontraron diferencias muy significativas en la distribución de **diagnósticos** en los dos grupos (tabla 10), de modo que en el primer grupo la proporción de pacientes asmáticos fue mayor (hasta el 88%, respecto al 65,2% del segundo) ($p < 0,000$).

Tabla 10. Tabla de contingencia del diagnóstico en cada grupo de pacientes.

GRUPO		Diagnóstico			Total
		Anafilaxia	Rinoconjuntivitis	Asma	
ANTES	Recuento	10	23	243	276
	%	3,6%	8,3%	88,0%	100,0%
DESPUES	Recuento	33	67	187	287
	%	11,5%	23,3%	65,2%	100,0%
Total	Recuento	43	90	430	563
	%	7,6%	16,0%	76,4%	100,0%

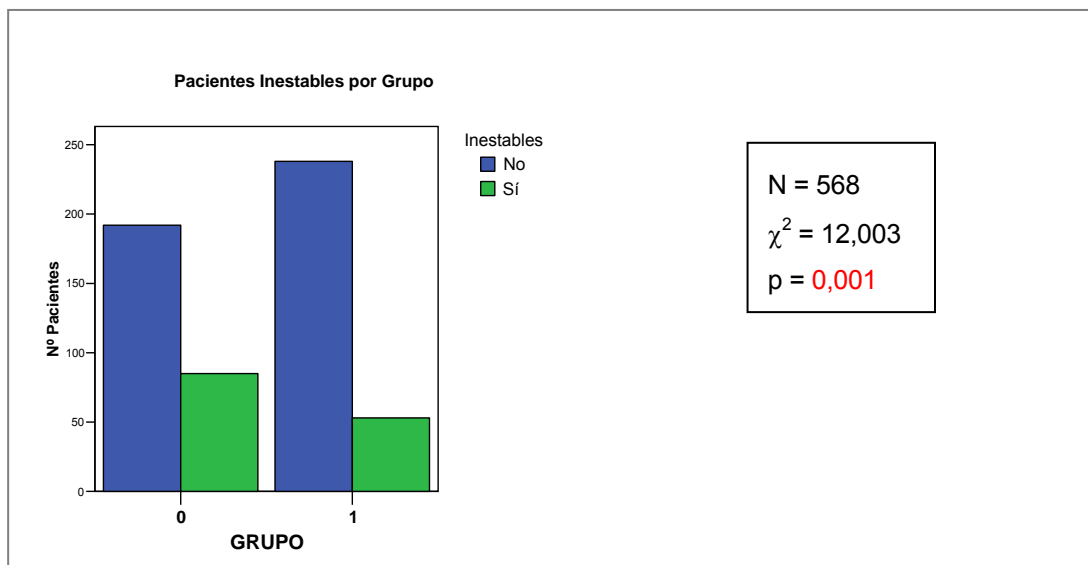
La distribución de los pacientes asmáticos por su **gravedad** (figura 12), resulto estadísticamente diferente ($p = 0,009$), de tal modo que en el primer grupo hay más enfermos asmáticos con asma persistente.

Figura 12. Gráfico de barras de la gravedad del asma en cada grupo.



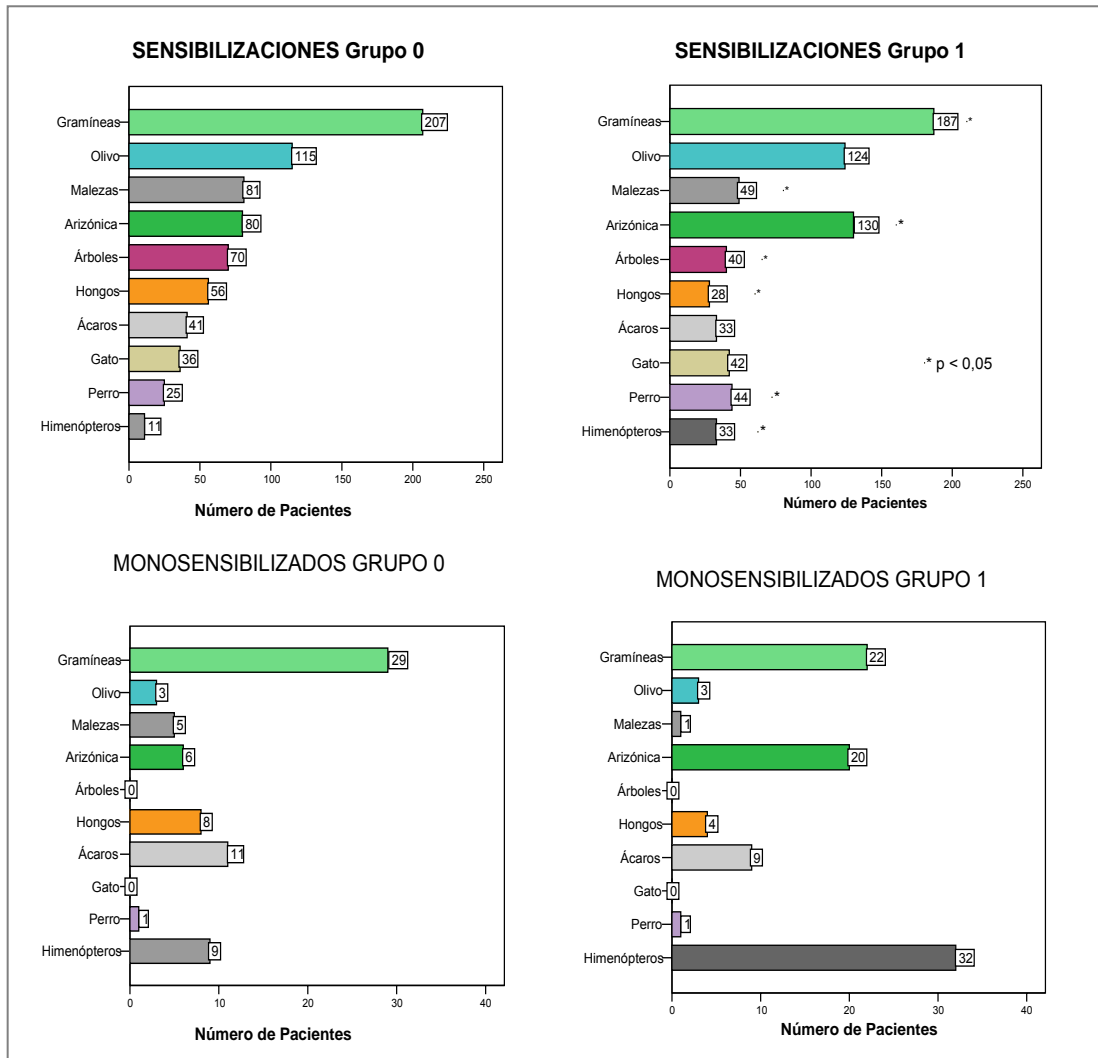
Definimos al paciente “inestable” como aquel que hubiera tenido alguna caída del PEF mayor del 15% en alguna dosis, y encontramos significativamente ($p = 0,001$) más pacientes inestables en la primera fase (30,7% respecto al 18,2% del segundo grupo) (figura 13).

Figura 13. Distribución de pacientes inestables en cada grupo.



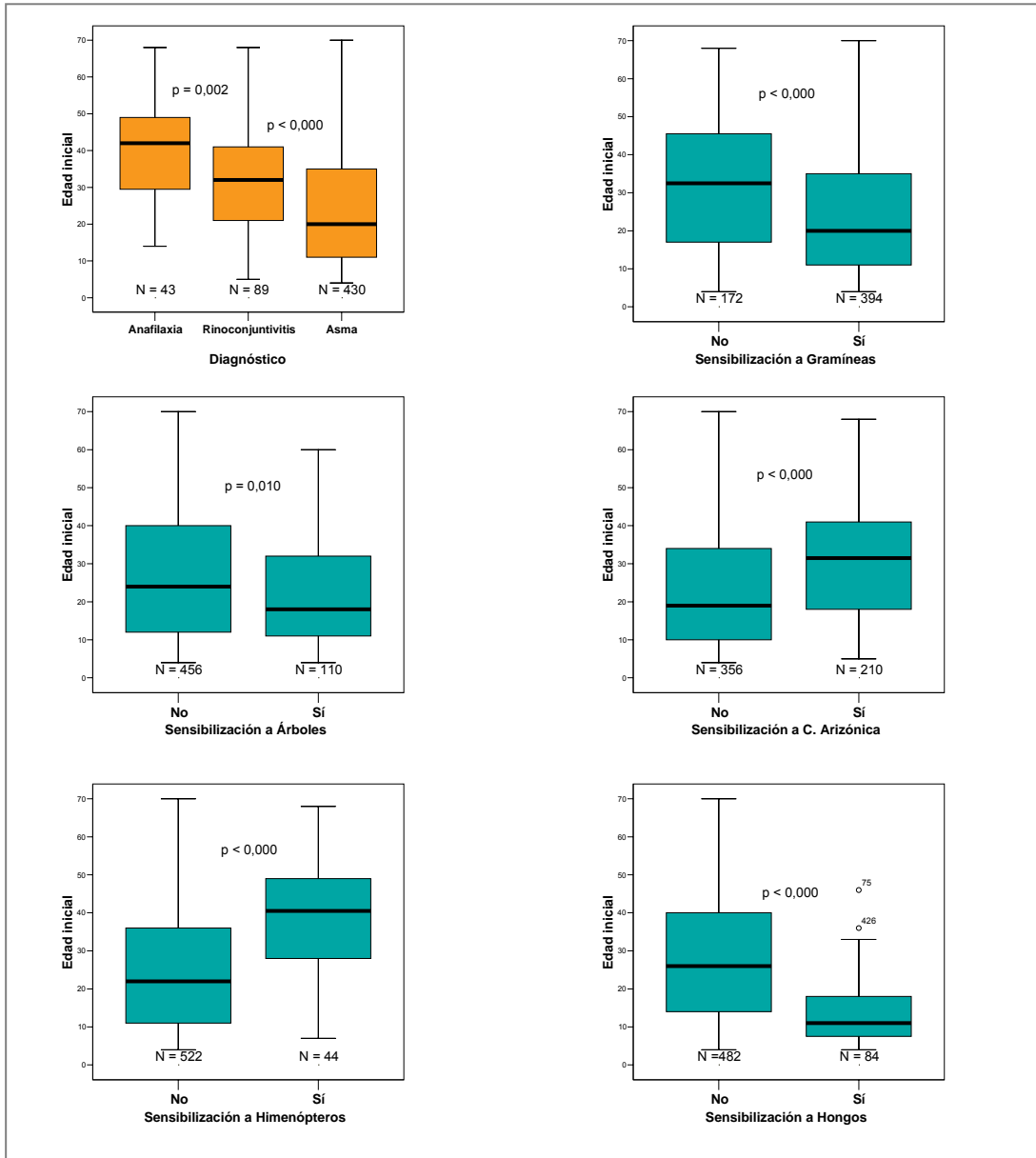
También fue diferente entre ambos grupos de enfermos la distribución de las **sensibilizaciones**. En la segunda parte (1999 - 2005) hubo más sensibilizados a arizónica (44,7% frente al 28,9% del primer grupo; $p < 0,000$); a perro (15,1% frente al 9,0%, $p = 0,029$); y a himenópteros (11,3% frente al 4%; $p = 0,001$). Y hubo significativamente menos sensibilizados a gramíneas ($p = 0,008$); malezas ($p < 0,000$); árboles ($p = 0,001$); y hongos (9,6% frente al 20,2% del primer grupo con $p < 0,000$). También hubo diferencias significativas entre los pacientes **monosensibilizados**, destacando la arizonica y los himenópteros en el segundo grupo (figura 14).

Figura 14. Gráficos de barras de la sensibilización en cada grupo y de los pacientes monosensibilizados.



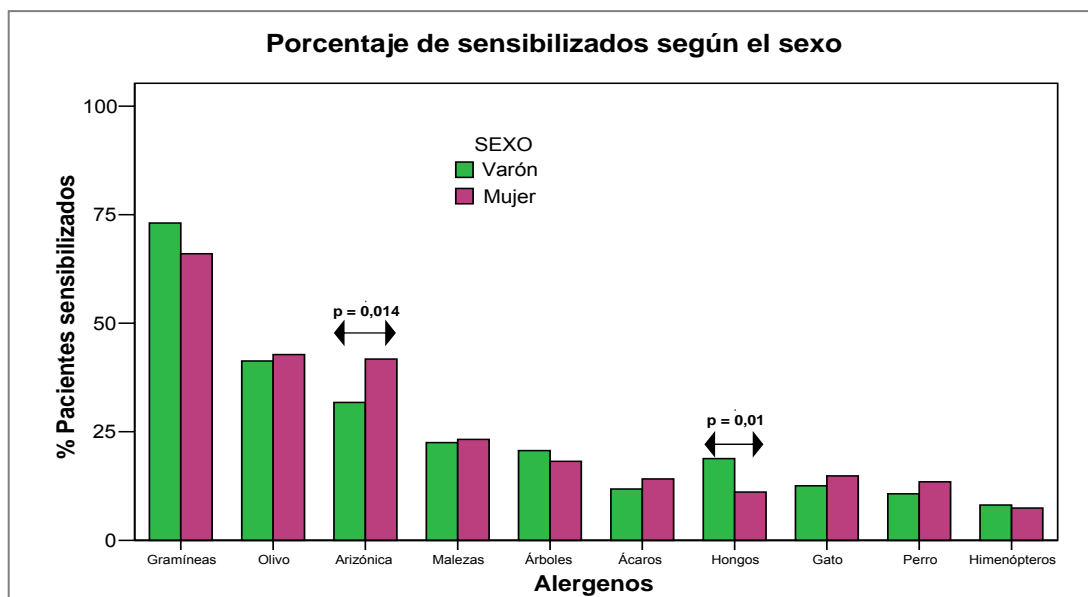
Las diferencias en la sensibilización de los pacientes pueden ser responsables de parte de la diferencia de edad entre los grupos (o viceversa), ya que existe una fuerte asociación entre la edad de los pacientes y algunos de los alérgenos a los que se sensibilizan, como puede verse en la figura 15. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de modo que la mediana de edad de los asmáticos es de 20 años frente a la mediana de los no asmáticos que se sitúa en 35 años.

Figura 15. Diagramas de cajas con las asociaciones significativas de la edad con el diagnóstico y las sensibilizaciones.



El sexo también influyó en la sensibilización de los pacientes de modo que hubo más mujeres alérgicas a arizónica (41,8% frente al 31,7% de los varones) con un resultado significativo ($p = 0,014$), especialmente en el primer grupo. Los varones, en cambio, estaban significativamente ($p = 0,01$) más sensibilizados a hongos (18,8% frente al 11,1% de las mujeres) (figura 16).

Figura 16. Sensibilización de los pacientes según el sexo.

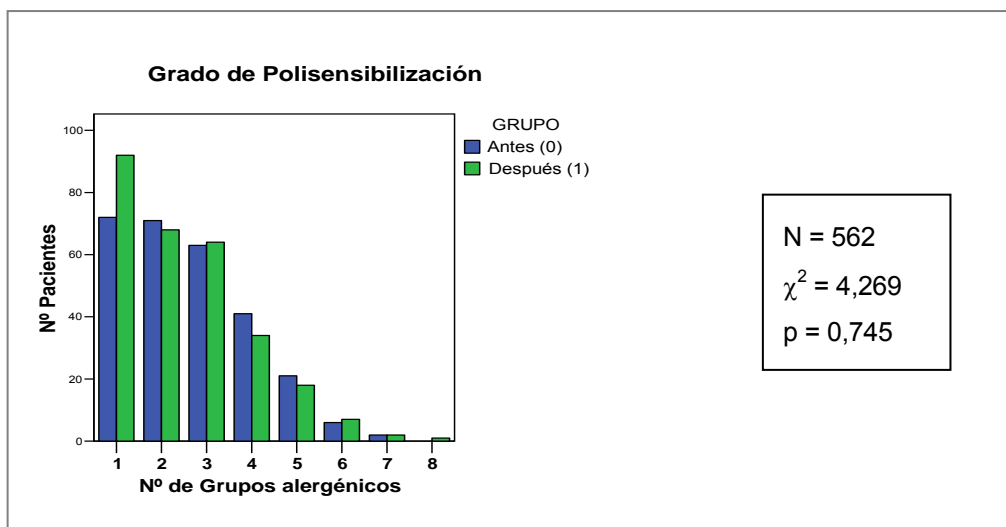


No hubo diferencias entre los dos grupos en el grado de polisensibilización de los pacientes ni como variable cuantitativa ni categorizada en dos grupos: 1 a 3 alérgenos frente a los pacientes sensibilizados a 4 o más ($p = 0,263$) (Tabla 11 y Figura 17). Las mujeres estuvieron igual de polisensibilizadas que los hombres.

Tabla 11. Tabla de contingencia del grado de polisensibilización en cada grupo.

GRUPO		Grado de Polisensibilización (<3/4>)		Total
		<=3	>=4	
ANTES	Recuento	207	70	277
	% de GRUPO	74,7%	25,3%	100,0%
DESPUES	Recuento	229	62	291
	% de GRUPO	78,7%	21,3%	100,0%
Total	Recuento	436	132	568
	% de GRUPO	76,8%	23,2%	100,0%

Figura 17. Histograma del grado de polisensibilización.



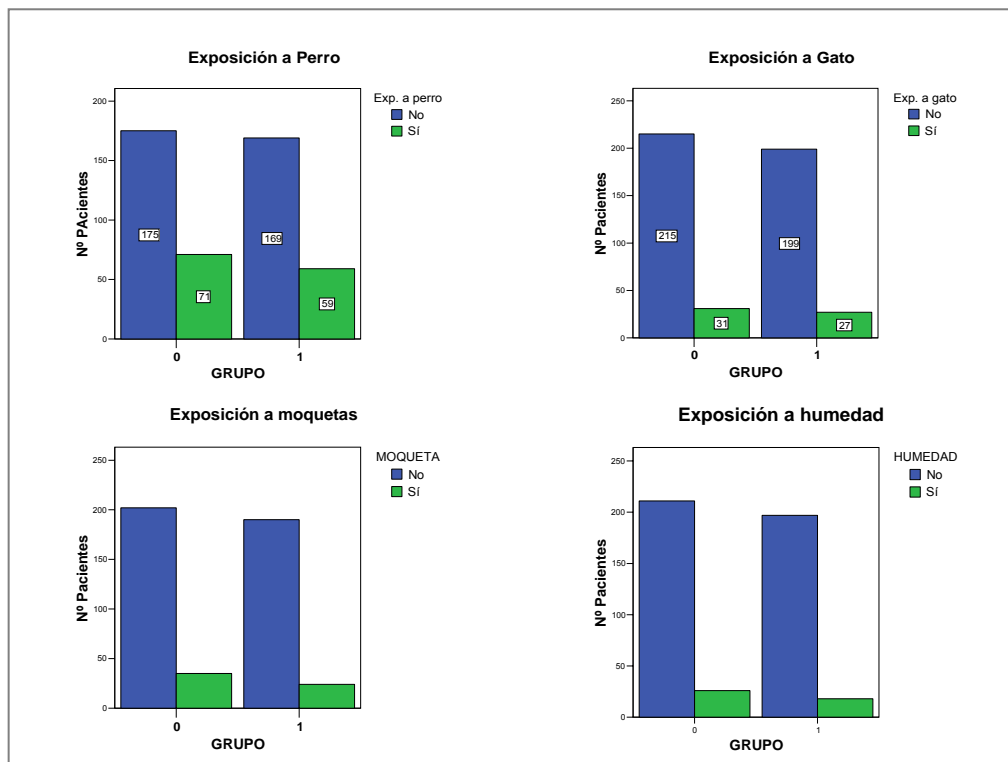
Características ambientales

No hubo diferencias significativas, tampoco, en variables ambientales como la exposición a gatos o perros o las características de las viviendas (tabla 12 y figura 18) entre las dos fases del estudio.

Tabla 12. Tabla de contingencia: Tipos de vivienda por grupos.

GRUPO		Tipo de vivienda		Total
		Piso	Unifamiliar	
Antes (0)	Recuento	111	121	232
	% de GRUPO	47,8%	52,2%	100,0%
Después (1)	Recuento	87	117	204
	% de GRUPO	42,6%	57,4%	100,0%
Total	Recuento	198	238	436
	% de GRUPO	45,4%	54,6%	100,0%

Figura 18. Gráficos de barras de las características de la exposición por grupos.



Tampoco hubo diferencias en el grado de hiperreactividad bronquial de los grupos ni en el porcentaje de inmigrantes (6,5% en los primeros pacientes y 5% en los segundos).

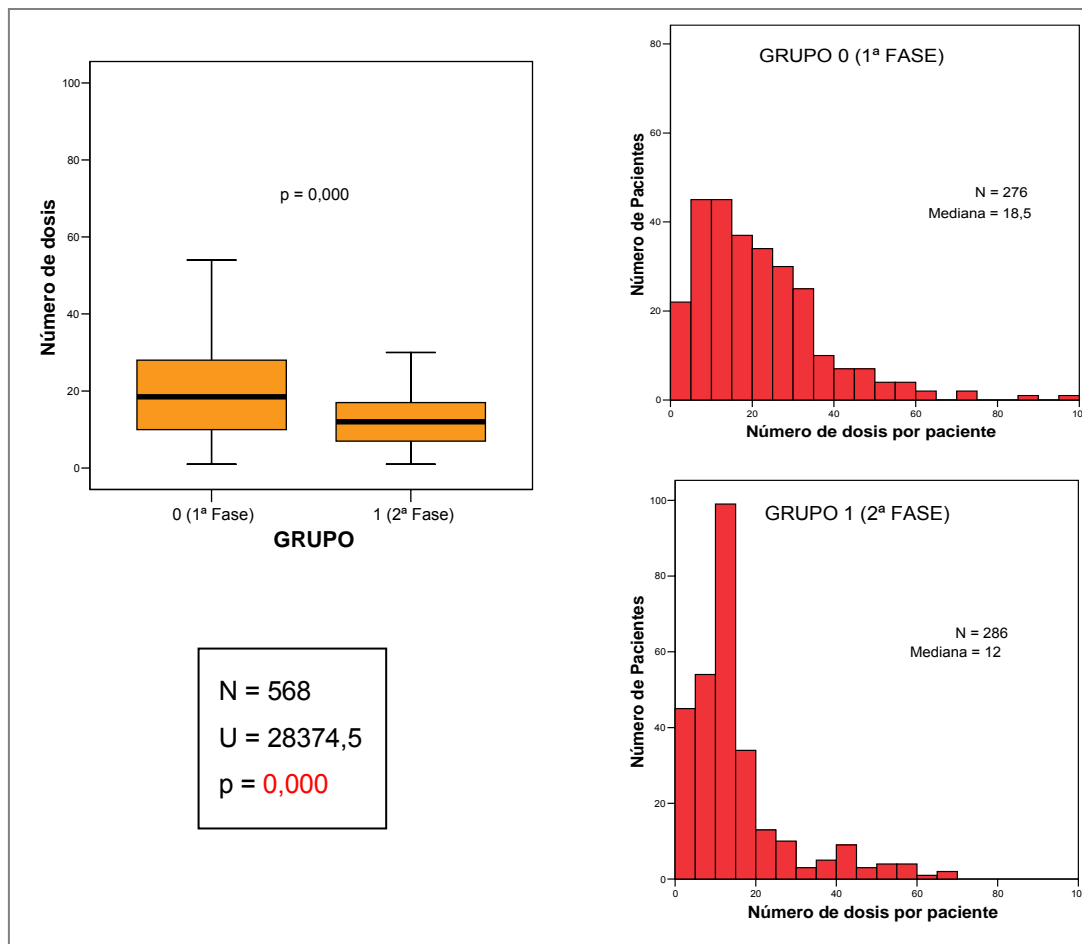
Sí fue mayor la exposición ocupacional referida por los pacientes del primer grupo (8,3% frente al 3,4%, $p = 0,013$).

Los 291 enfermos vacunados en la segunda etapa del estudio recibieron 4229 dosis con una media de 14,7 dosis por paciente; significativamente menor que en el primer grupo que recibió una media de 20,9 dosis por enfermo ($p < 0,000$ en la Prueba de Mann-Whitney). Igualmente la distribución por categorías en el número de dosis fue distinta, de tal modo que en la primera fase el 73,2% de los pacientes recibió 11 o más inyecciones en nuestra unidad, mientras que en el último grupo de pacientes solo el 42% recibió ese mismo número de dosis ($p < 0,000$) (tabla 13 y figura 19).

Tabla 13. Tabla de contingencia N° de Dosis - Grupo.

GRUPO		Dosis 2 (<10/11>)		Total
		<=10 dosis	> 10 dosis	
ANTES	Recuento	74	202	276
	% de GRUPO	26,8%	73,2%	100,0%
DESPUES	Recuento	164	119	283
	% de GRUPO	58,0%	42,0%	100,0%
Total	Recuento	238	321	559
	% de GRUPO	42,6%	57,4%	100,0%

Figura 19. Diagrama de cajas e histogramas con el número de dosis por paciente agrupadas por grupo (fase de estudio).

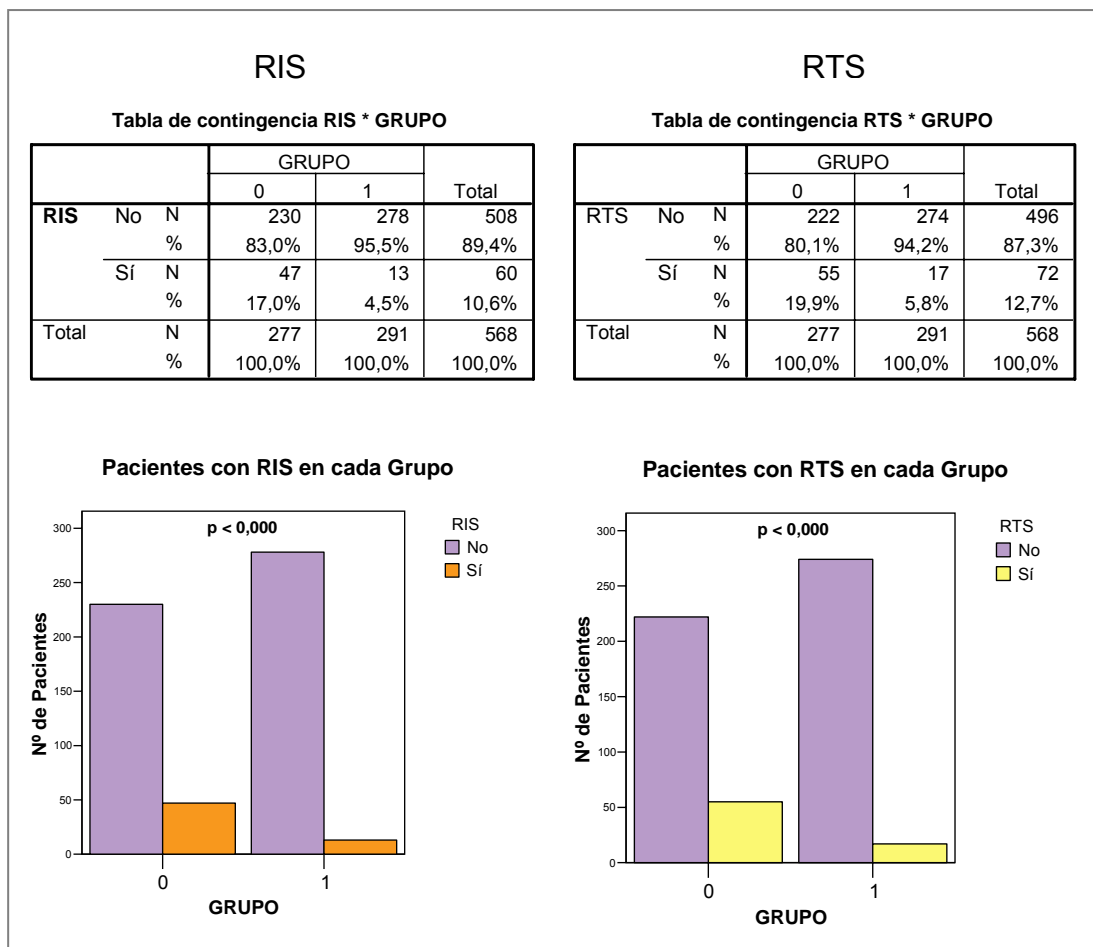


Como **resumen** de las diferencias significativas entre las dos poblaciones consecutivas de pacientes que han recibido dosis de IT en nuestra unidad, podemos decir que ambos grupos de pacientes no son iguales. Las diferencias más destacadas entre las poblaciones de antes y después son el incremento en la edad de los pacientes, la menor incidencia de asmáticos y menor gravedad de estos en el segundo grupo; el menor número de dosis por cada paciente y variaciones en las sensibilizaciones (más alérgicos a gramíneas, malezas y hongos en el primer grupo y más alérgicos a arizónica, perro e himenópteros en el segundo).

Reacciones Adversas

Aunque se detallará más adelante, aparece una reducción muy importante en el número de pacientes con RIS (de 47 a 13) y RTS (de 55 a 17) en el segundo grupo (figura 20); pero ya hemos visto que los grupos difieren en otras variables que podrían implicar teóricamente mayor riesgo en el grupo de antes (más dosis recibidas, más asmáticos y más gravedad, más alérgicos a hongos...). Para obtener más información se analizó la relación de contingencia de las RIS y RTS con las mismas variables que establecen diferencias entre los grupos. Esta información nos permitirá posteriormente construir los modelos de regresión logística multivariable para conocer los factores de riesgo de las reacciones sistémicas empleando el paciente como unidad estadística. Por último aplicamos los mismos análisis para las subpoblaciones de pacientes asmáticos. Se presentan por separado las RIS y RTS porque, como se verá más adelante, tienen factores de riesgo diferentes. Solo un paciente del primer grupo, un niño asmático vacunándose de alternaria, presento ambos tipos de reacción sistémica en dosis diferentes.

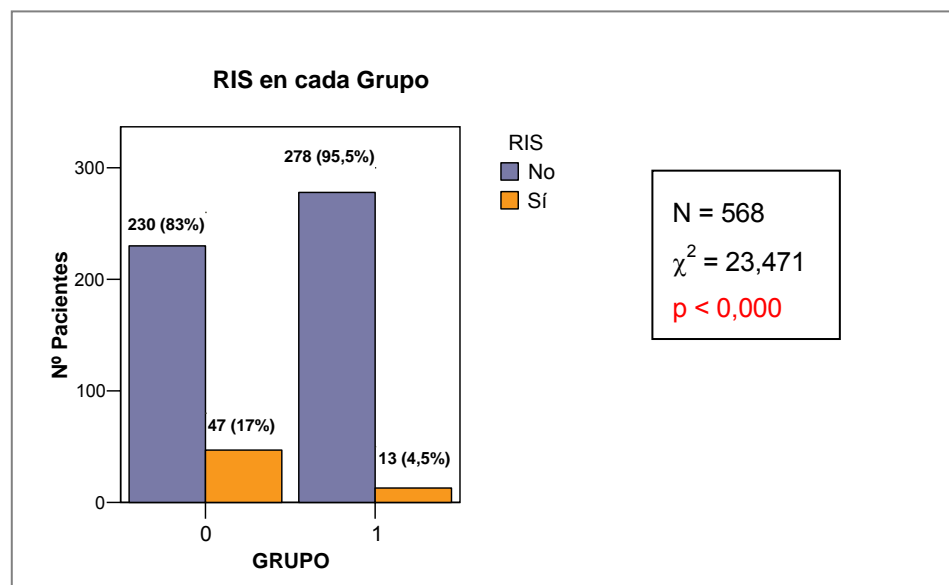
Figura 20. Reacciones sistémicas por grupos.



Factores de Riesgo de las R. Inmediatas Sistémicas (RIS) en los pacientes.

En 60 de los 568 pacientes (10,5%) hubo alguna RIS objetivable (grados 2 ó 3): 47 del primer grupo de 277 enfermos (17%) presentaron un total de 78 RIS, y 13 de los segundos 291 pacientes (4,5%) sufrieron un total de 19 RIS, lo que supone una reducción muy significativa ($p < 0,000$) en su prevalencia, como puede verse en la figura 21. La media de reacciones por paciente en aquellos que presentaron RIS no fue diferente en los dos grupos (de 1,62 y 1,46, $p = 0,722$).

Figura 21. Gráfico de barras de las RIS en cada grupo.



Contingencia entre las RIS y el resto de variables

La presencia de RIS aparece relacionada significativamente con el sexo (más en mujeres), con el diagnóstico de asma (agrupando los otros diagnósticos), con la mayor gravedad del asma (sólo en los pacientes con asma), con la presencia de alguna caída del PEF (pacientes inestables), con

la sensibilización a malezas y especialmente a hongos, y con el mayor grado de polisensibilización. Y, finalmente con el número de dosis recibidas en la unidad (más en los que recibieron más de 10 dosis) (figuras 22 a 25).

No se relacionó, en cambio, con la edad o con la exposición ocupacional. Esta información se presenta en las tablas y figuras siguientes.

Figura 22. Asociación de RIS con el sexo.

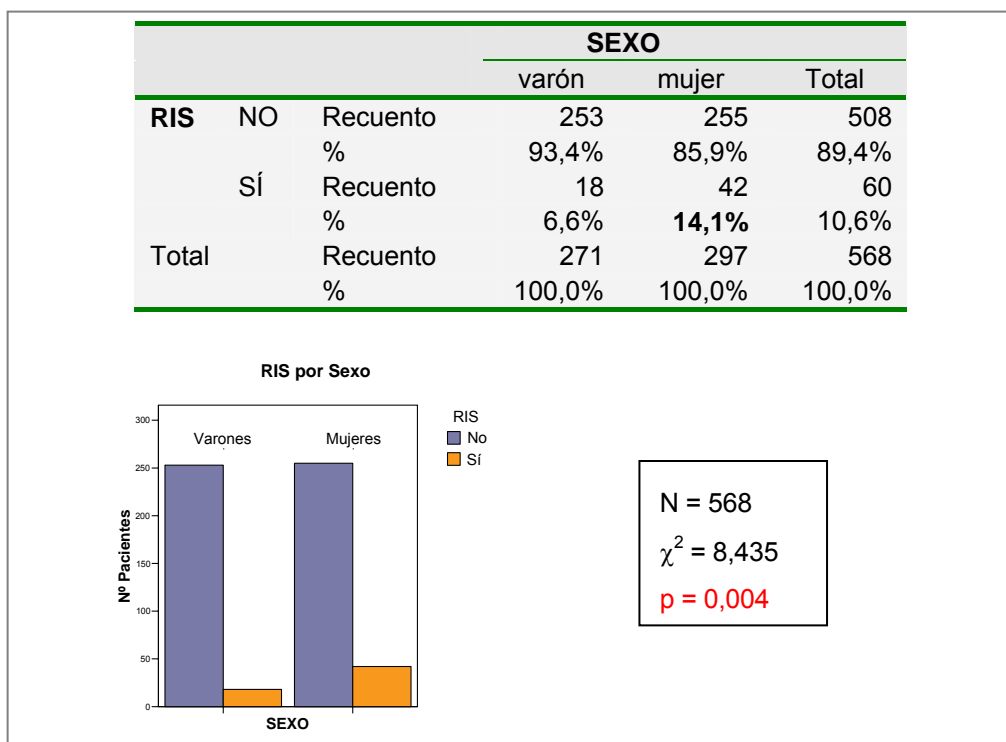


Figura 23. Asociación de RIS con la edad (<= 10 años).

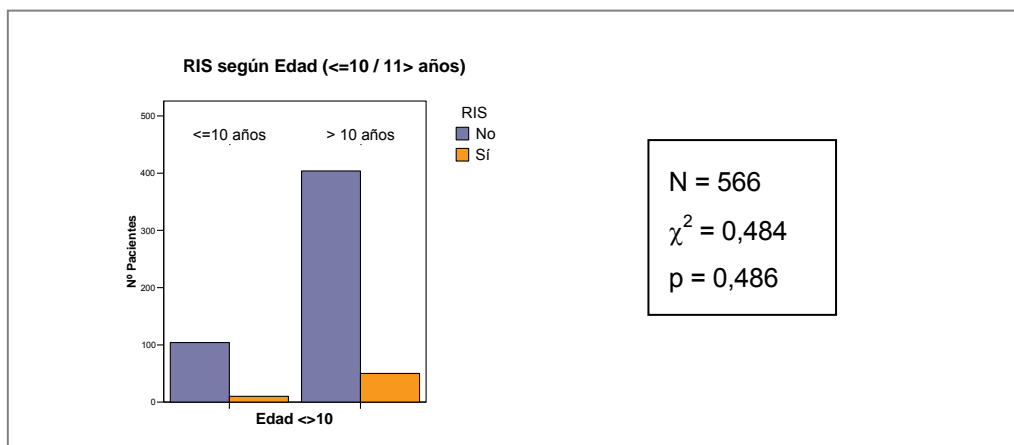


Figura 24. Asociación de RIS con el número de dosis.

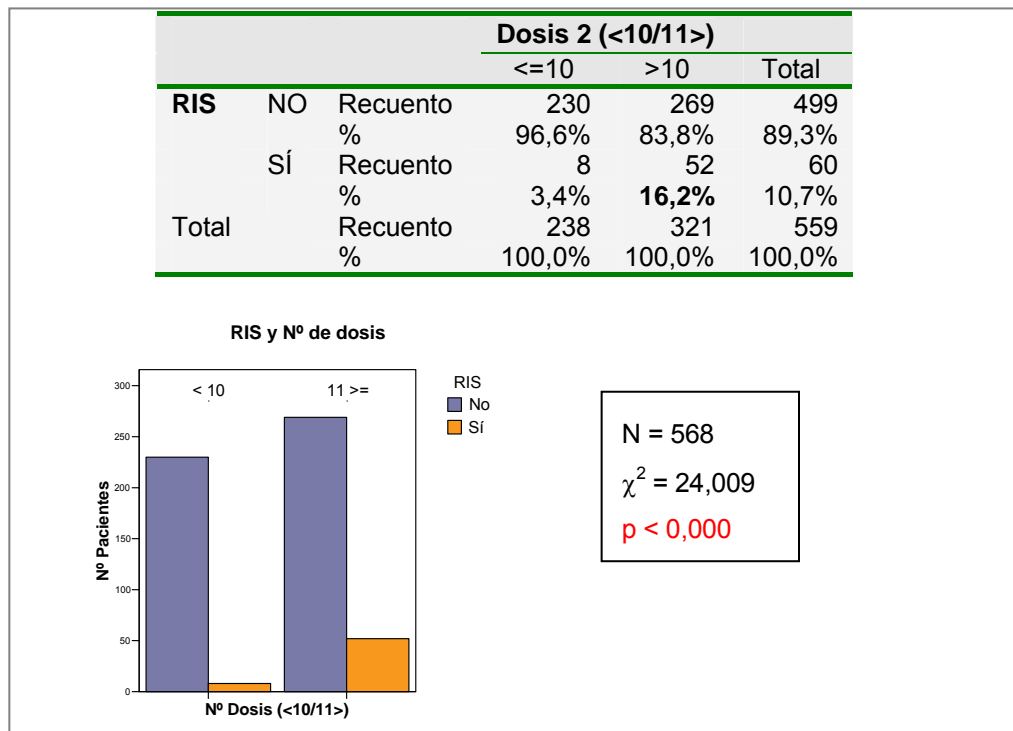
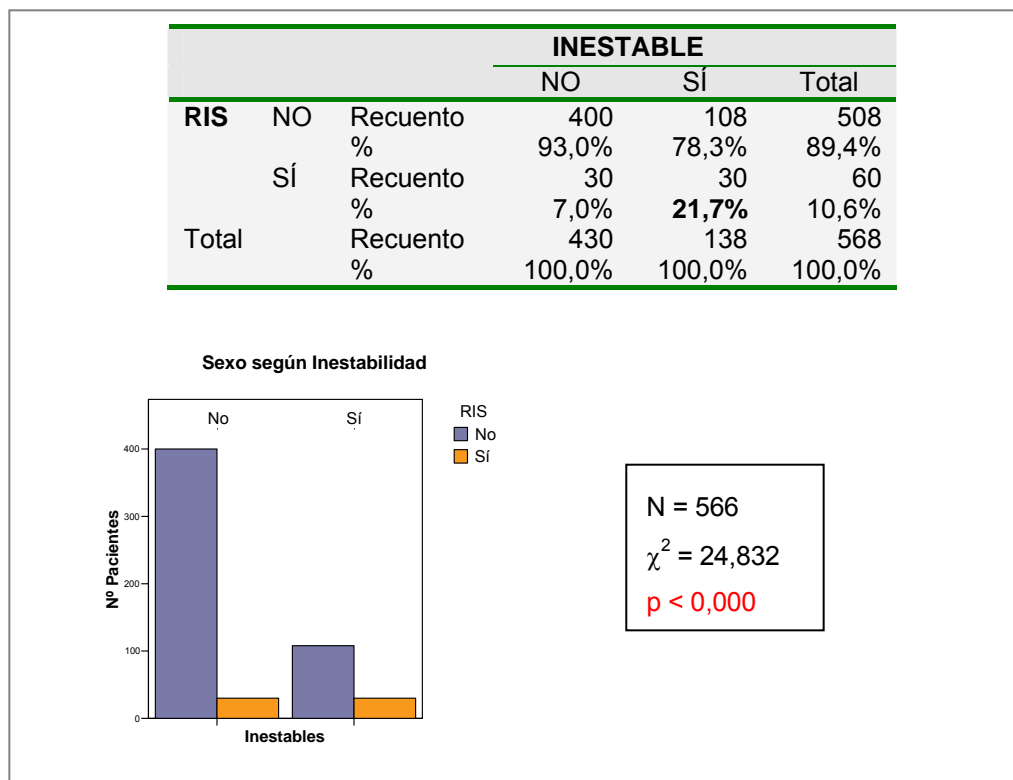


Figura 25. Asociación de RIS con la caída del PEF (inestable).



Resultados

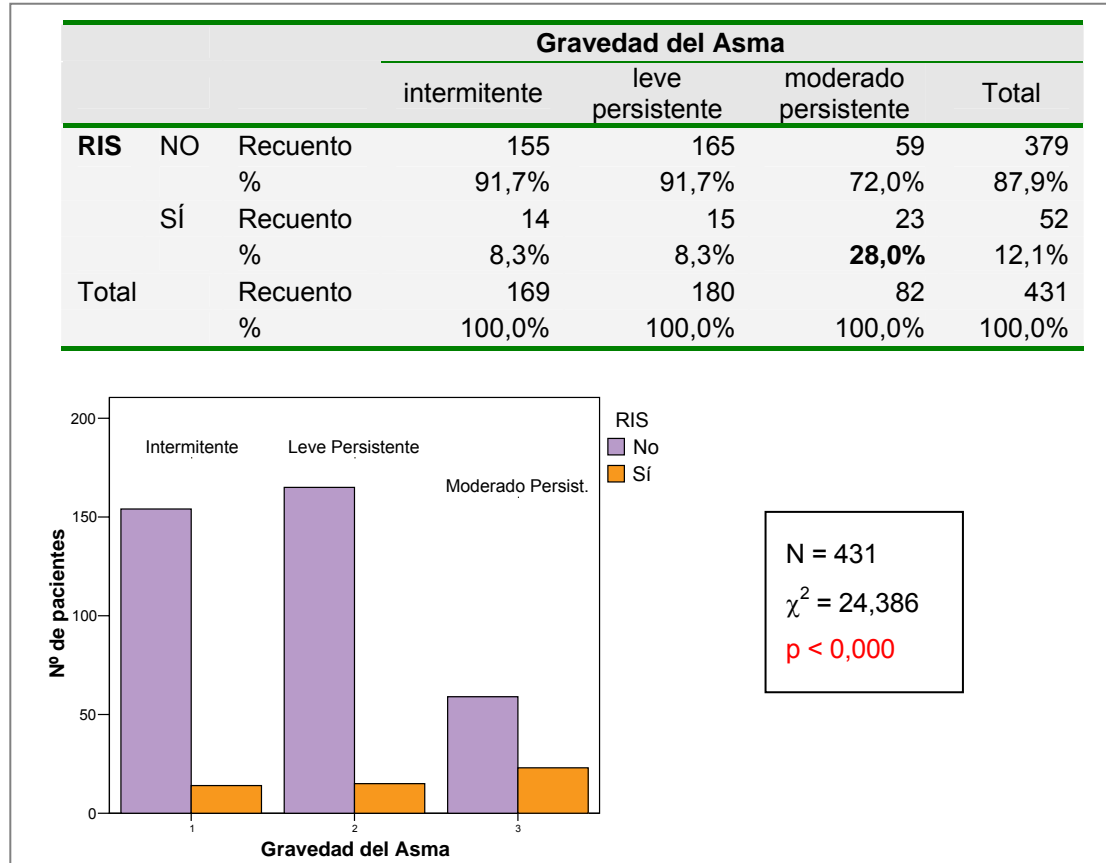
En relación con el diagnóstico no hay diferencias significativas ($p = 0,135$) (tabla 14); pero sí al separar a los pacientes asmáticos respecto a los no asmáticos, con una $p = 0,047$.

Tabla 14. Tabla de contingencia de RIS según el diagnóstico.

		Diagnóstico				
		anafilaxia	rino-conjuntivitis	asma	Total	
RIS	NO	Recuento	40	85	378	503
		%	93,0%	94,4%	87,9%	89,3%
	SÍ	Recuento	3	5	52	60
		%	7,0%	5,6%	12,1%	10,7%
Total		Recuento	43	90	430	563
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En el grupo de pacientes asmáticos encontramos mayor presencia de RIS en los asmáticos más graves (figura 26).

Figura 26. Asociación de RIS con la gravedad del asma.



En cuanto a la sensibilización de los pacientes hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de RIS, siendo más frecuente en los alérgicos a malezas ($p = 0,007$), y especialmente en los sensibilizados a hongos ($p < 0,000$) (tablas 15 y 16).

Tabla 15. Asociación de RIS con la sensibilización a malezas.

			Sensibilización a Malezas		
			NO	SÍ	Total
RIS	NO	Recuento	400	108	508
		%	91,3%	83,1%	89,4%
	SÍ	Recuento	38	22	60
		%	8,7%	16,9%	10,6%
Total		Recuento	438	130	568
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 16. Asociación de RIS con la sensibilización a hongos.

			Sensibilización a Hongos		
			NO	SÍ	Total
RIS	NO	Recuento	442	66	508
		%	91,3%	78,6%	89,4%
	SÍ	Recuento	42	18	60
		%	8,7%	21,4%	10,6%
Total		Recuento	484	84	568
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Con un corte en el grado de polisensibilización en 3 grupos alérgicos encontramos que los pacientes más polisensibilizados tuvieron significativamente más RIS ($N = 568$; $p = 0,023$) (tabla 17).

Tabla 17. Asociación de RIS con el grado de polisensibilización.

			Grado Polisensibilización (<3/4>)		
			NO	SÍ	Total
RIS	NO	Recuento	397	111	508
		%	91,1%	84,1%	89,4%
	SÍ	Recuento	39	21	60
		%	8,9%	15,9%	10,6%
Total		Recuento	436	132	568
		%	100,0%	100,0%	100,0%

No encontramos diferencias significativas de la presentación de reacciones inmediatas sistémicas en los pacientes según su exposición ambiental, incluida la ocupacional.

En conclusión, la presentación de RIS aparece relacionada con variables que presentan distinta distribución entre los pacientes de antes (fase 0) y después (fase 1), por lo que para determinar los factores de riesgo que influyen en que un paciente presente RIS recurrimos a un modelo multivariable que estime los riesgos de cada variable ajustados por los de las demás. Utilizamos para ello modelos de regresión logística multivariable.

Regresión Logística Multivariable para la presencia de RIS

Consideramos los modelos incluyendo el grupo (fase) como variable (tabla 18) y sin ella (tabla 19) para controlar posibles factores no recogidos en las variables del estudio. En el segundo modelo (tabla 19) también evitamos la variable “número de dosis”, ya que los pacientes que han recibido más dosis en la unidad son, precisamente, los que han tenido más reacciones, debido al ajuste de sus pautas, por lo que esta variable es más una consecuencia de las reacciones adversas que un factor de riesgo. Los modelos “paso a paso” calculan los ODDS RATIO de cada variable y sus intervalos de confianza.

Las tablas siguientes resumen que las mujeres, los pacientes “inestables” y los sensibilizados a hongos o malezas tienen mayor riesgo de sufrir reacciones inmediatas sistémicas. La sensibilización a olivo actúa como protectora. La aparición de la variable sensibilización a malezas como factor de riesgo, al evitar la variable grupo (tabla 19), puede explicarse porque ambas variables están relacionadas. Hay un mayor riesgo de estar sensibilizado a malezas en el primer grupo ($p < 0,000$). En el segundo grupo también hay asociación entre la sensibilización a malezas y hongos con la sensibilización a olivo. Al eliminar la variable grupo su efecto se reparte entre el resto de variables que tienen mayor presencia en los primeros enfermos.

No obstante lo anterior, el pertenecer al segundo grupo es un factor de protección independiente; es decir, se mantiene como factor protector ajustando por las demás variables (tabla 18).

Así, al haber ajustado por las otras características de los pacientes, podríamos interpretar que parte de este “efecto grupo” se puede deber a la diferente, y mejor, atención que han recibido los enfermos de la segunda fase, esto es, el efecto del **aprendizaje** de los que trabajan en la UIT, que generaría esa protección para las RIS.

Tabla 18. Modelo de regresión logística para RIS incluyendo el Grupo como variable de ajuste.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 5 GRUPO (2º)	-,984	8,252	1	,004	,374	,191	,732
DOSIS (>10)	1,103	7,186	1	,007	3,012	1,345	6,745
SEXO (Mujer)	,829	6,779	1	,009	2,292	1,228	4,278
INESTABLE	,840	7,844	1	,005	2,316	1,287	4,169
SEN. HONGOS	,851	6,119	1	,013	2,341	1,193	4,595
Constante	-4,359	41,142	1	,000	,013		

Tabla 19. Modelo de regresión logística para RIS sin incluir el Grupo ni el Nº de Dosis como variables de ajuste.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 5 SEXO (Mujer)	,997	10,010	1	,002	2,711	1,462	5,028
INESTABLE	1,157	15,423	1	,000	3,181	1,786	5,668
SEN. OLIVO	-,785	5,796	1	,016	,456	,241	,864
SEN. MALEZAS	1,010	9,782	1	,002	2,747	1,458	5,174
SEN. HONGOS	1,118	10,596	1	,001	3,057	1,560	5,992
Constante	-4,359	53,267	1	,000	,013		

Regresión Logística para RIS en pacientes asmáticos

En los modelos anteriores no aparece el asma (diagnóstico) como factor de riesgo, pero al ser la mayoría de los pacientes asmáticos (425, es decir el 74,5%) repetimos el modelo para este grupo de enfermos. Solo se presenta el último paso (tabla 20).

Tabla 20. Modelo de regresión logística para RIS en pacientes asmáticos.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 6 SEXO (mujer)	,814	5,167	1	,023	2,257	1,119	4,554
INESTABLE	1,488	19,696	1	,000	4,430	2,296	8,547
SEN. OLIVO	-,902	6,025	1	,014	,406	,197	,834
SEN. MALEZAS	1,051	8,233	1	,004	2,862	1,395	5,869
SEN. HONGO	,969	6,614	1	,010	2,636	1,259	5,518
ASMA moderado	1,410	15,937	1	,000	4,094	2,049	8,179
Constante	-4,486	41,296	1	,000	,011		

En conclusión, para el conjunto de pacientes, son factores de riesgo para el desarrollo de RIS: ser mujer (2,7 veces más probabilidad); haber tenido alguna caída del PEF (3,2 veces más probabilidad); estar sensibilizado a Hongos (3 veces); y estar sensibilizado a malezas (2,7 veces). La sensibilización a olivo reduce el riesgo a la mitad.

Para los asmáticos son muy similares los FR para las RIS (ser mujer, ser inestable y estar sensibilizado a malezas u hongos); pero se añade el tener un asma más grave. Es destacable el hecho de que, en el caso de los asmáticos, tanto la mayor gravedad del asma como la inestabilidad (definida como el haber tenido alguna caída de PEF) sean los factores de riesgo con más peso (4,1 y 4,4 veces mayor probabilidad de RIS respectivamente). La sensibilización a olivo resultó también ser un factor de protección en el grupo de asmáticos.

Factores de Riesgo de las R. Tardías Sistémicas (RTS) en los pacientes

56 pacientes (20,2%) del primer grupo sufrieron 67 RTS, y hubo 24 RTS en 17 pacientes (5,8%) del segundo grupo ($p < 0,000$). El número de reacciones tardías por enfermo no fue diferente entre los grupos ($p = 0,225$).

Con el mismo esquema que para las reacciones inmediatas sistémicas analizamos la asociación de la presencia de RTS con otras variables del paciente para poder construir los modelos de regresión multivariantes.

Contingencia entre las RTS y el resto de variables

Al analizar la contingencia entre la variable RTS y el resto encontramos asociación significativa únicamente con el sexo (figura 27) (también más en mujeres con $p = 0,035$); el número de dosis recibidas (figura 28) ($p < 0,000$); y con la exposición ocupacional (tabla 21) ($p < 0,000$).

Figura 27. Asociación entre RTS y el sexo.

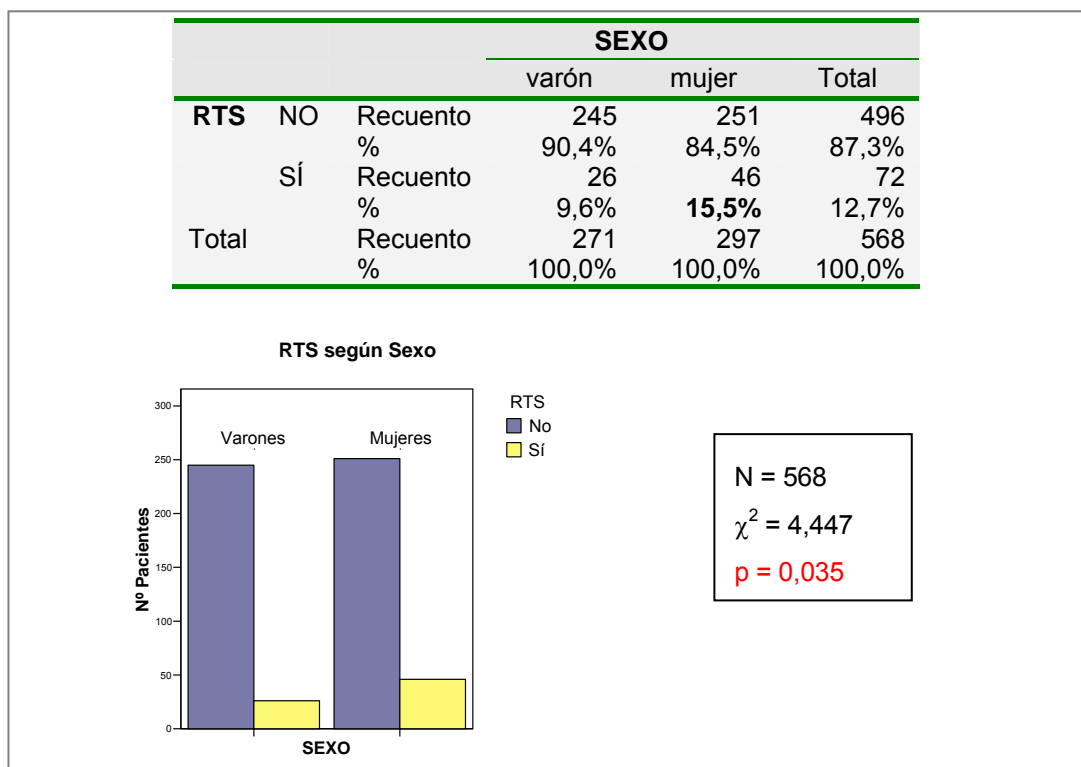


Figura 28. Asociación entre RTS y el número de dosis.

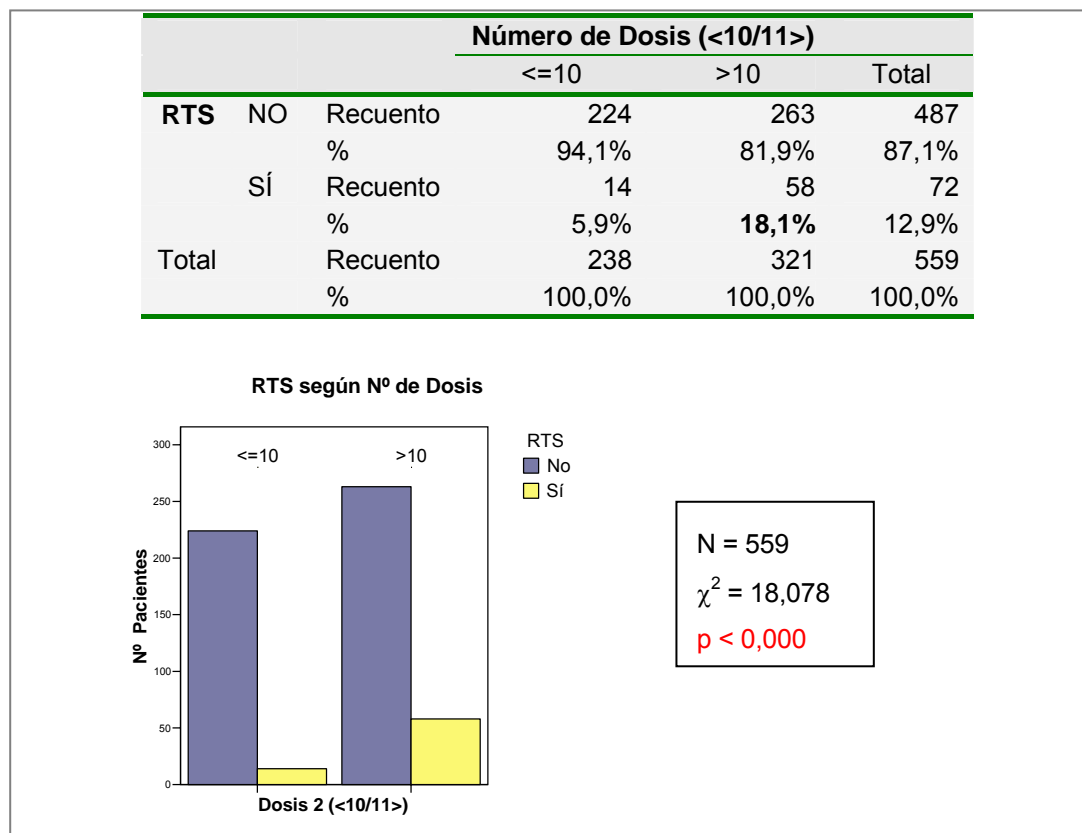


Tabla 21. Tabla contingencia de RTS en relación con la exposición ocupacional.

		Exposición ocupacional			
			NO	SÍ	Total
RTS	NO	Recuento	474	22	496
		%	88,6%	66,7%	87,3%
	SÍ	Recuento	61	11	72
		%	11,4%	33,3%	12,7%
Total		Recuento	535	33	568
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,506(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	11,598	1	,001		
Razón de verosimilitud	10,202	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	13,483	1	,000		
N de casos válidos	568				

Del mismo modo que con las RIS, la presencia de diferencias significativas entre los grupos en variables que pueden asociarse con la presencia de RTS (más dosis por paciente en el primer grupo y mayor exposición ocupacional) hace imprescindible el análisis multivariable.

Regresión Logística Multivariable para la presencia de RTS

Como en el caso de las RIS realizamos el análisis con y sin la variable grupo, además del resto de variables de pacientes, como puede verse en las tablas 22 y 23. Para el modelo definitivo también, como en el caso de las RIS evitamos la variable N° de Dosis.

Tabla 22. Modelo de regresión logística para RTS, incluyendo el GRUPO como variable de ajuste.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 3 DOSIS (>10)	,862	6,979	1	,008	2,369	1,249	4,491
Exp. Ocupacional	1,044	6,380	1	,012	2,841	1,264	6,388
GRUPO (1)	-1,062	12,149	1	,000	,346	,190	,628
Constante	-2,180	48,040	1	,000	,113		

Tabla 23. Modelo de regresión logística para RTS sin incluir el grupo como variable de ajuste, ni el N° de Dosis.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 1 Exp. Ocupacional	1,357	11,894	1	,001	3,885	1,797	8,402
Constante	-2,050	227,197	1	,000	,129		

En este modelo, al excluir la variable grupo, no aparecen nuevas variables, porque su efecto se absorbe por la otra variable (en el primer grupo de enfermos hay más pacientes con exposición ocupacional). Pero aquí también, como en el caso de las RIS, el **grupo** es un factor independiente que puede reflejar el **aprendizaje** de la UIT en la administración de extractos alérgicos.

Así, pues, los pacientes que refieren exposición ocupacional tendrían 3,3 veces mayor probabilidad de sufrir una RTS que el resto.

Regresión Logística para RTS en pacientes asmáticos

Por último, en relación con las RTS, también realizamos el análisis multivariable para los pacientes asmáticos y obtuvimos un modelo prácticamente idéntico al de todos los pacientes (tabla 24).

Entre los asmáticos, también los enfermos con exposición ocupacional tuvieron tres veces y media más probabilidad de RTS.

Tabla 24. Modelo de regresión logística para RTS en los pacientes asmáticos.

		B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	Exp. Ocupacional	1,317	10,714	1	,001	3,731	1,696	8,207
	Constante	-1,963	165,611	1	,000	,140		

Hasta aquí los factores de riesgo para la presencia de RIS y RTS en los pacientes. Esta información podrá permitir informar de los riesgos a cada enfermo concreto antes de comenzar la IT, incluso seleccionar el lugar de administración (Centro de Salud o Unidad de Inmunoterapia) en función de esos riesgos a priori, o modificar la indicación misma de la IT.

A continuación se expone el análisis de los factores de riesgo para que se produzca una reacción sistémica asociados a cada dosis concreta. Esta información podría ayudar al ajuste de los procedimientos de seguridad en cada momento de la vacunación cuando el enfermo acude a un centro a pincharse cada dosis, tanto en la UIT como en los centros de salud.

Dosis- Extractos

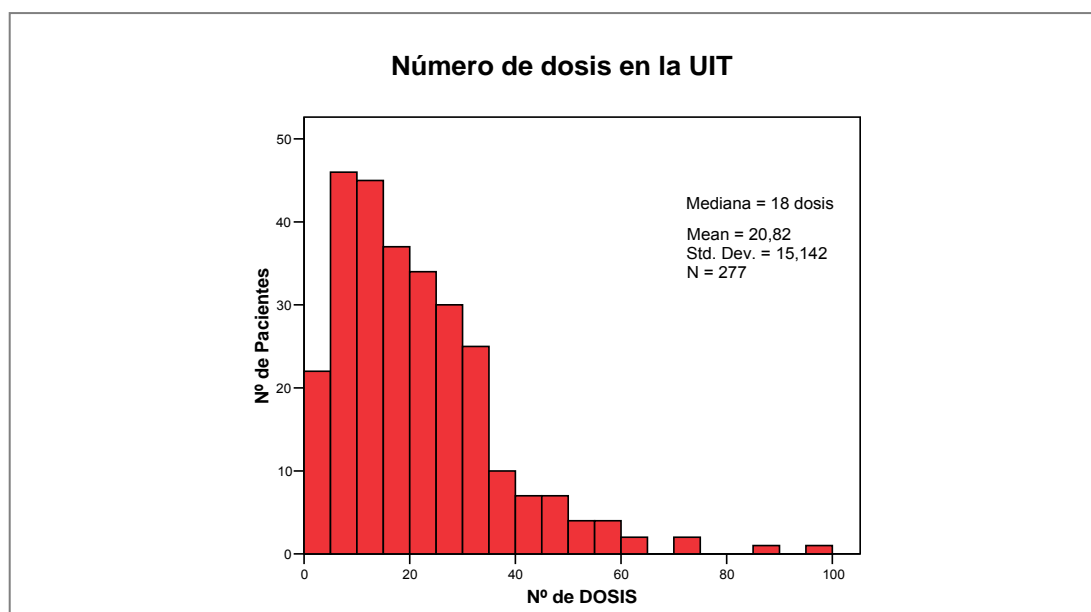
Para estudiar los factores de riesgo implicados en cada dosis concreta analizamos las variables de extracto y dosis en la misma tabla. Exponemos primero la descripción y comparación de las dosis administradas a los 2 grupos de pacientes, antes y después de modificar los procedimientos de seguridad.

Caracterización de las Dosis en cada Grupo

PRIMERA FASE (Grupo 0)

En esta primera fase del estudio administramos 5768 dosis de 691 extractos alergénicos, entendiendo como tal cada caja de IT suministrada por el fabricante.

Figura 29. Histograma de la distribución del número de dosis por paciente (Grupo 0).



Resultados

Cada paciente recibió en la UIT una media de 20,82 dosis (mínimo 1 y máximo 96); la mediana fue de 18 dosis y la moda de 5 (figura 29) con una distribución no paramétrica.

En la tabla 25 podemos ver el número de dosis administradas de cada casa comercial.

Tabla 25. Distribución de dosis por fabricante.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ALK-Abelló	4357	75,5	75,5	75,5
Bial-Arístegui	488	8,5	8,5	84,0
Leti	269	,7	4,7	88,7
Bayer	459	8,0	8,0	96,6
IPI	195	3,4	3,4	100,0
Total	5768	100,0	100,0	

En esta etapa solo se emplearon pautas de iniciación (semanales) y de continuación convencionales (mensuales o quincenales, según el extracto). La distribución del número de dosis por composición y pauta se puede ver en la tabla 26.

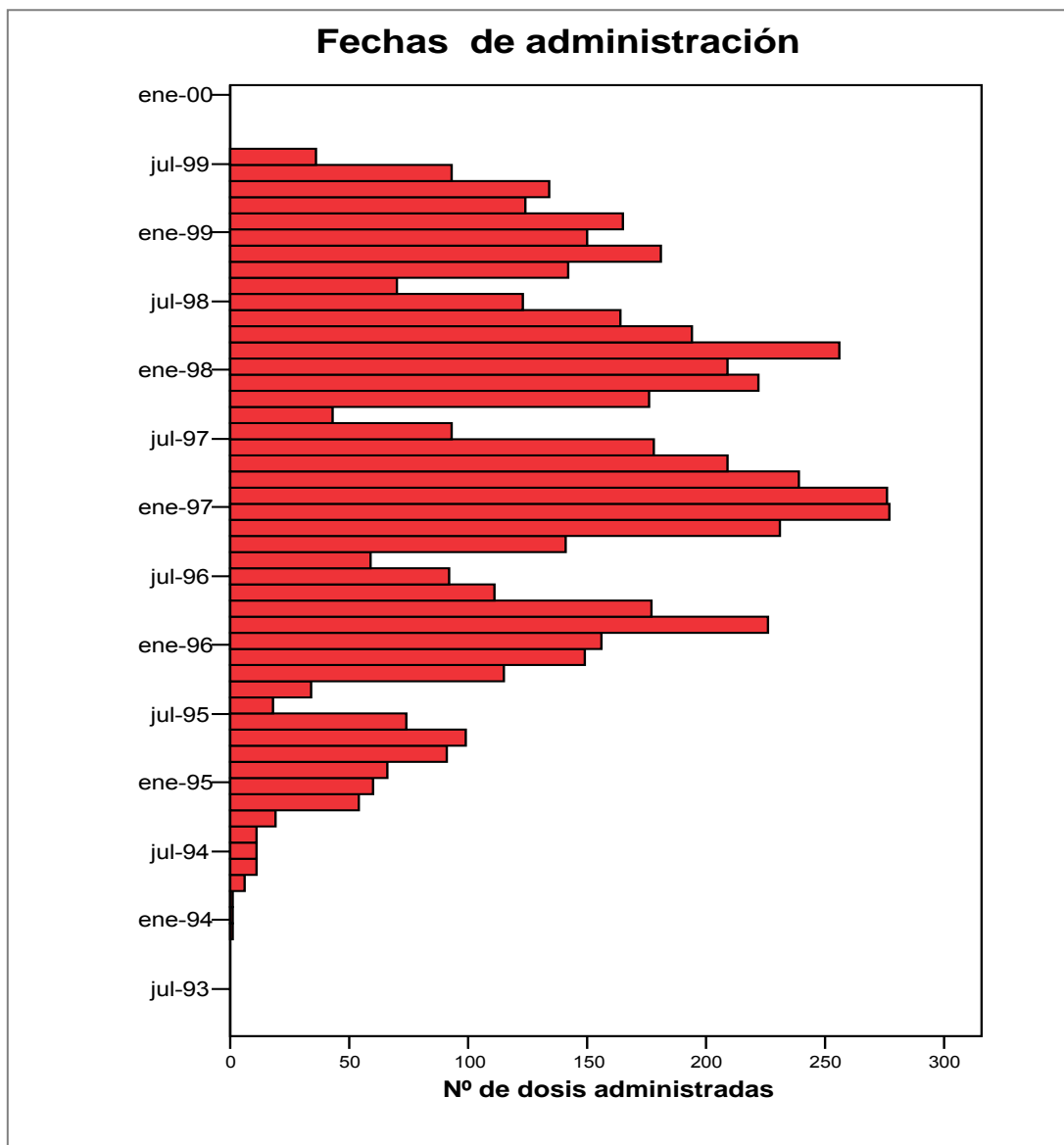
Tabla 26. Distribución de dosis por pauta y composición.

COMPOSICIÓN	PAUTA CONVENCIONAL		Total
	Iniciación	Continuación	
Ácaros	234 6,5%	366 16,7%	600 10,4%
Pólenes	2543 71,0%	1313 60,0%	3856 66,9%
Epitelios	227 6,3%	87 4,0%	314 5,4%
Himenópteros	98 2,7%	79 3,6%	177 3,1%
Hongos	476 13,3%	345 15,8%	821 14,2%
Total	3578 100,0%	2190 100,0%	5768 100,0%

En total se administraron 3578 dosis de iniciación y 2190 de continuación. El 3,1% (N=177) de las dosis fueron de extractos acuosos

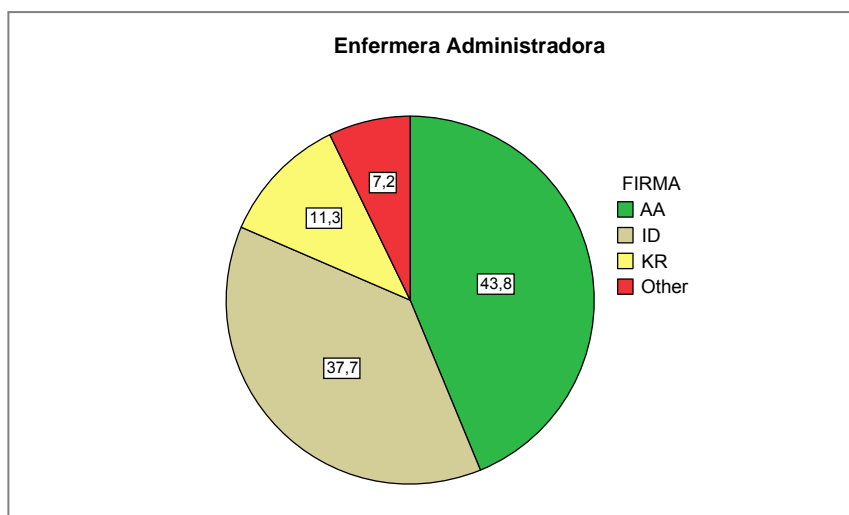
(himenópteros), 4017 (69,64%) de extractos depot, y el resto (N=1630) de extractos modificados químicamente o polimerizados (exclusivamente de pólenes). La distribución de fechas de administración de dosis puede verse en el histograma, en el que se destaca la mayor administración en nuestra unidad en el último y primer trimestres del año (figura 30). También se observa como a lo largo de los años se produce un incremento de dosis coestacionales.

Figura 30. Histograma de las dosis administradas en la UIT por fechas.



El gráfico de sectores de la figura 31 expresa el porcentaje de dosis administradas por cada enfermera de la unidad.

Figura 31. Porcentaje de dosis administradas por cada enfermera.



Del total de dosis, 1910 correspondieron a los viales menos concentrados (0, 1 y 2), y 3858 a los más concentrados (viales 3 ó 4 según el fabricante) (tabla 27).

Tabla 27. Tabla de dosis según el vial.

VIAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0,1 y 2	1910	33,1	33,1	33,1
3 y 4	3858	66,9	66,9	100,0
Total	5768	100,0	100,0	

REACCIONES ADVERSAS

En este primer período se registraron un total de 60 (1,0%) reacciones inmediatas locales (RIL) y 83 (1,44%) reacciones locales tardías (RTL).

En cuanto a reacciones sistémicas se registraron 91 RIS: 13 de grado 1, 70 de grado 2 y 8 de grado 3 de la EAACI. No hubo reacciones anafilácticas (tabla 28).

Para los análisis de factores de riesgo se despreciaron las reacciones inespecíficas y se agruparon las de grados 2 y 3. Se analizaron, pues, **78 RIS** en total (lo que significa una incidencia de 1,3 % de las dosis) producidas en 47 pacientes (17% de los 277 enfermos).

Tabla 28. Reacciones Inmediatas Sistémicas (RIS)

RIS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	5677	98,4	98,4	98,4
1	13	,2	,2	98,6
2	70	1,2	1,2	99,9
3	8	,1	,1	100,0
Total	5768	100,0	100,0	

En estos primeros pacientes se presentaron un total de 80 RTS distribuidas según la tabla 29. Para los análisis se despreciaron los síntomas inespecíficos y estudiamos únicamente las 67 reacciones objetivables (1,1% de las dosis) que afectaron a 55 pacientes (19,9%).

Tabla 29. Reacciones Tardías Sistémicas (RTS).

RTS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0 NO reacción	5688	98,6	98,6	98,6
1 Sínt. inespecíficos	13	,2	,2	98,8
Cutáneas				
2 Urticaria	5	,1	,1	98,9
3 Angiedema	4	,1	,1	99,0
4 Eccema	2	,0	,0	99,0
Respir.				
5 Asma	37	,6	,6	99,7
6 Rinoconjuntivitis	19	,3	,3	100,0
Total	5768	100,0	100,0	

SEGUNDA FASE (Grupo 1)

Los 291 enfermos vacunados en la segunda etapa del estudio recibieron 4229 dosis de 595 extractos. Ya hemos visto que en esta etapa los pacientes recibieron un número menor de dosis cada uno (media de 14,7 en estos y media de 20,9 en el primer grupo) con una $p < 0,000$ en la Prueba de Mann-Whitney.

Hubo diferencias significativas en las casas comerciales proveedoras de extractos, especialmente por el empleo de nuevos fabricantes. En cuanto al tipo de extracto empleado, el segundo grupo de pacientes recibió menos extractos modificados químicamente, esto es alergoides ($p < 0,000$) (tabla 30).

Tabla 30. Tabla de contingencia. Tipo de extracto según el grupo de pacientes.

Tipo de Extracto		GRUPO		
		0 (1ª FASE)	1 (2ª FASE)	Total
Depot	Recuento	386	351	737
	%	55,9%	59,0%	57,3%
Alergoides	Recuento	292	83	375
	%	42,3%	13,9%	29,2%
Acuosos)	Recuento	13	161	174
	%	1,9%	27,1%	13,5%
Total	Recuento	691	595	1286
	%	100,0%	100,0%	100,0%

En la tabla 31 y la figura 32 podemos ver también las diferencias en la composición de las vacunas empleadas ($p < 0,000$). El grupo de pacientes nuevos recibió significativamente más dosis de vacunas de himenópteros y menos de pólenes (excepto la arizónica), ácaros y hongos.

En la segunda etapa se ensayaron nuevas pautas de IT, específicamente pautas de iniciación rápida, como se observa en la tabla 32.

Tabla 31. Tabla de contingencia. Composición de los extractos.

Composición		GRUPO		
		0 (1ª FASE)	1 (2ª FASE)	Total
Ácaros	Recuento	54	26	80
	%	7,8%	4,4%	6,2%
Pólenes	Recuento	513	308	821
	%	74,2%	51,8%	63,8%
Epitelios	Recuento	26	29	55
	%	3,8%	4,9%	4,3%
Himenópteros	Recuento	22	200	222
	%	3,2%	33,6%	17,3%
Hongos	Recuento	76	32	108
	%	11,0%	5,4%	8,4%
Total	Recuento	691	595	1286
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Figura 32. Número de dosis de cada composición según la fase (Grupo) de estudio.

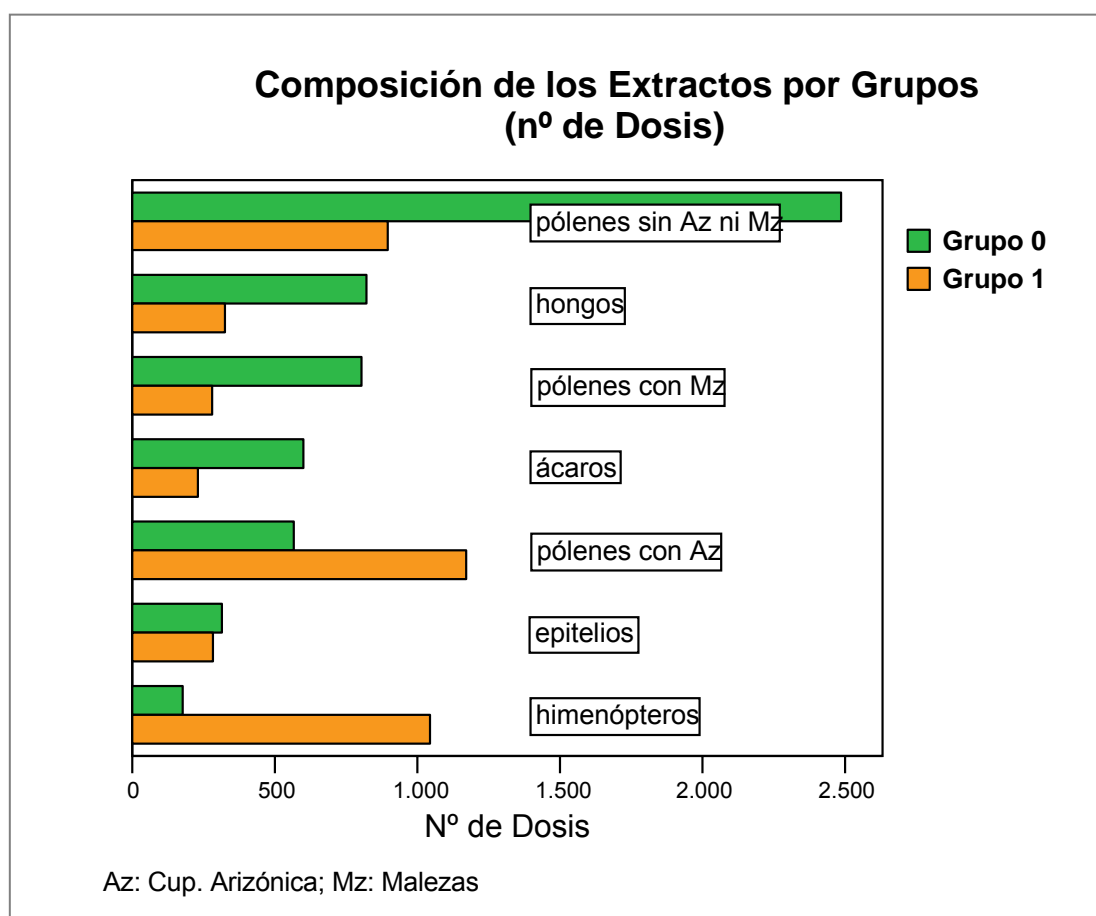


Tabla 32. Tabla de contingencia. Tipos de pautas empleadas en cada grupo (número de dosis).

PAUTAS NUEVAS		GRUPO		
		0 (1ª Fase)	1 (2ª Fase)	Total
iniciaciones convencionales	Recuento	3578	1263	4841
	%	62,1%	29,9%	48,4%
continuaciones convencionales	Recuento	2190	1658	3848
	%	37,9%	39,2%	38,5%
<i>Rush</i> (Depigoid)	Recuento	0	25	25
	%	,0%	,6%	,3%
<i>Cluster</i> 3-3-2-2	Recuento	0	1061	1061
	%	,0%	25,1%	10,6%
<i>Cluster</i> 2-2-2	Recuento	0	222	222
	%	,0%	5,2%	2,2%
Total	Recuento	5768	4229	9997
	%	100,0%	100,0%	100,0%

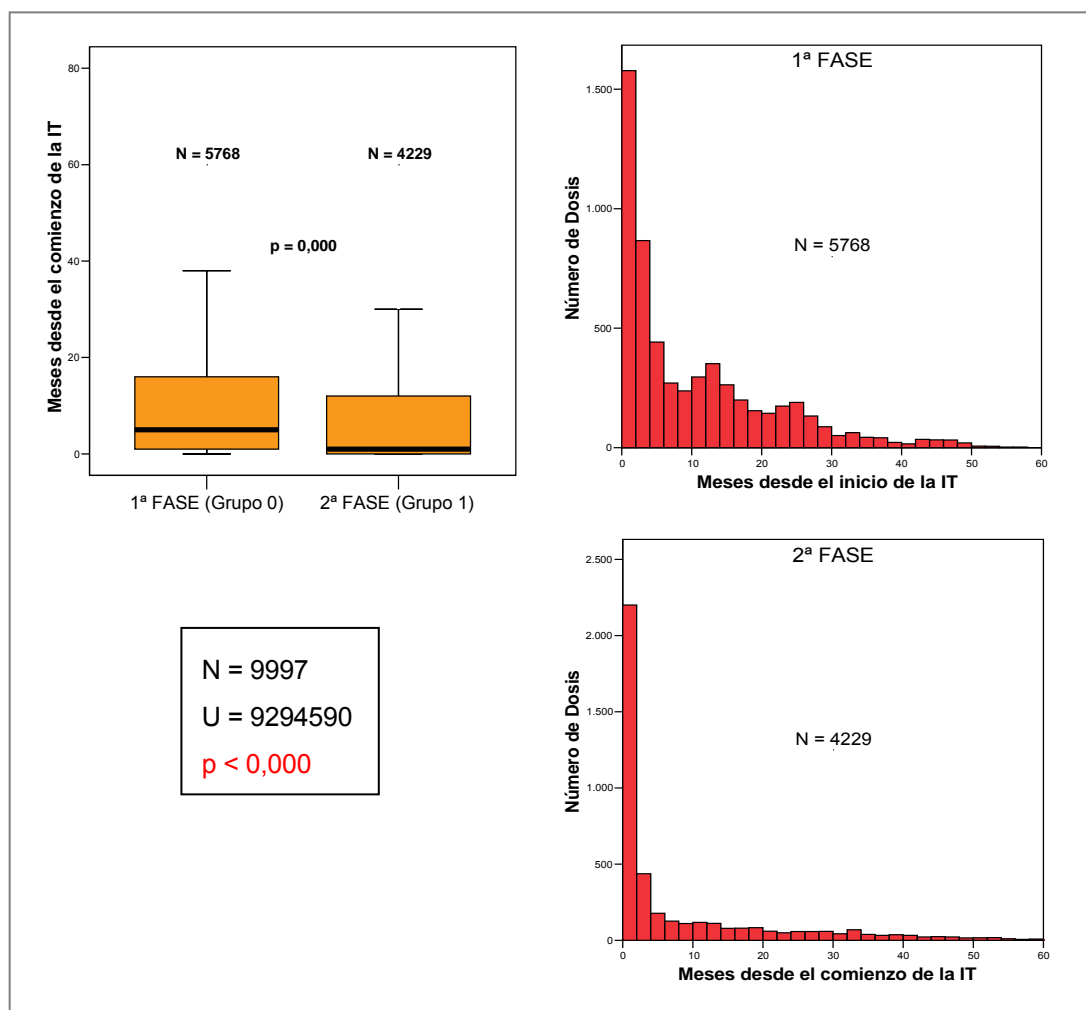
Valorando ya cada registro de dosis como unidad estadística, vemos que en el segundo grupo de pacientes administramos menos dosis de los primeros viales (29,6% respecto al 33,1% del primer grupo) ($p < 0,000$), a pesar de haber administrado la misma proporción de iniciaciones (62,1% en el primer grupo y 60,8% en el segundo); lo que se corresponde con la introducción en la segunda fase de nuevas pautas de iniciación más cortas a expensas, sobre todo, de eliminar los primeros viales (tablas 32 y 33).

Tabla 33. Tabla de contingencia. Vial - Grupo

VIAL		Dosis		
		1ª Fase	2ª Fase	Total
Menos concentrados (0-1-2)	Recuento	1910	1251	3161
	%	33,1%	29,6%	31,6%
Más concentrados (3 y 4)	Recuento	3858	2978	6836
	%	66,9%	70,4%	68,4%
Total	Recuento	5768	4229	9997
	%	100,0%	100,0%	100,0%

En la segunda etapa, también en parte por lo anterior, podemos ver como la mayoría de las dosis administradas a cada paciente son las primeras desde que éste inicia la IT. La distribución en el tiempo de las dosis administradas antes y después de Agosto del 99 fue significativamente diferente ($p < 0,000$, U de Mann-Whitney) (figura 33).

Figura 33. Diagrama de cajas e histogramas de el tiempo entre cada dosis y el comienzo de la IT.



REACCIONES ADVERSAS

En las 4229 dosis administradas en esta segunda etapa, con las modificaciones de los procedimientos de administración, encontramos un número similar de reacciones adversas locales, tanto inmediatas (46, es decir el 1,08%), como tardías (52, el 1,23%).

Contabilizando como reacción adversa la caída asintomática del PEF (que, como veremos, incrementa el riesgo de RIS en la dosis subsiguiente), en las dosis del segundo grupo tampoco hubo diferencias en cuanto a su incidencia respecto de las primeras ($p=0,522$), a pesar de que en la primera etapa hubo significativamente más pacientes inestables (tabla 34). Esta discordancia obedece a nuestro interés, en la segunda fase, por retener a los pacientes inestables, por tanto con más caídas de PEF.

Tabla 34. Incidencia de la Caída del PEF según el grupo.

CAÍDA del PEF > 15%		GRUPO		
		1ª FASE	2ª FASE	Total
No	Recuento	5101	3294	8395
	%	97,6%	97,4%	97,5%
Sí	Recuento	124	88	212
	%	2,4%	2,6%	2,5%
Total	Recuento	5225	3382	8607
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Pero en relación a las reacciones sistémicas sí hubo enormes diferencias en cuanto a sus incidencia ($p<0,000$ para las inmediatas y $p=0,004$ para las tardías). Se presentaron **19 RIS** objetivables (0,45% de las dosis) en la segunda fase frente a 78 de la primera; y **24 RTS** (0,57% de las dosis) frente a las 67 del primer grupo.

Como puede verse en la tabla 35 hay que destacar el hecho de que la reducción de las RTS se produce a expensas de las reacciones respiratorias (RC o Asma) que pasan de 56 a 17; sin cambios en la incidencia de reacciones cutáneas (Urticaria, Angiedema o Eccema). Por otro lado ningún

paciente con una reacción sistémica tardía cutánea tuvo reacciones tardías respiratorias y viceversa; lo mismo que no hubo pacientes que presentaran los dos tipos de reacciones sistémicas (inmediatas y tardías) en el segundo grupo.

Tabla 35. Resumen de REACCIONES SISTÉMICAS (RIS y RTS) por dosis según el grupo.

REACCIONES SISTÉMICAS		GRUPO			
GRADOS de RIS (INMEDIATAS)			1ª FASE	2ª FASE	Total
0	Recuento		5677	4208	9885
	%		98,4%	99,5%	98,9%
1	Recuento		13	2	15
	%		,2%	,0%	,2%
2	Recuento		70	18	88
	%		1,2%	,4%	,9%
3	Recuento		8	1	9
	%		,1%	,0%	,1%
Total	Recuento		5768	4229	9997
	%		100,0%	100,0%	100,0%

TIPOS de RST (TARDÍAS)			1ª FASE	2ª FASE	
No	Recuento		5701	4205	9906
	%		98,8%	99,4%	99,1%
Cutánea	Recuento		11	7	18
	%		,2%	,2%	,2%
Respiratoria	Recuento		56	17	73
	%		1,0%	,4%	,7%
Total	Recuento		5768	4229	9997
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Factores de Riesgo de las R. Inmediatas Sistémicas (RIS) en las dosis

Se presenta el análisis por fases de estudio, puesto que los resultados de la primera etapa fueron la base para modificar los procedimientos de administración que empleamos a partir de entonces.

PRIMERA FASE

ANÁLISIS BIVARIANTE

Iniciamos el estudio de factores de riesgo para la presentación de reacciones sistémicas, en este primer grupo, con un análisis de la contingencia entre las variables cualitativas y la presencia o no de esas reacciones, empleando como unidad estadística cada registro de dosis. Igualmente, y para las variables cuantitativas (Edad, número de dosis y meses desde el inicio) buscamos su asociación con la presencia o no de reacciones sistémicas mediante análisis no paramétricos (U de Mann - Whitney y Kruskal - Wallis)

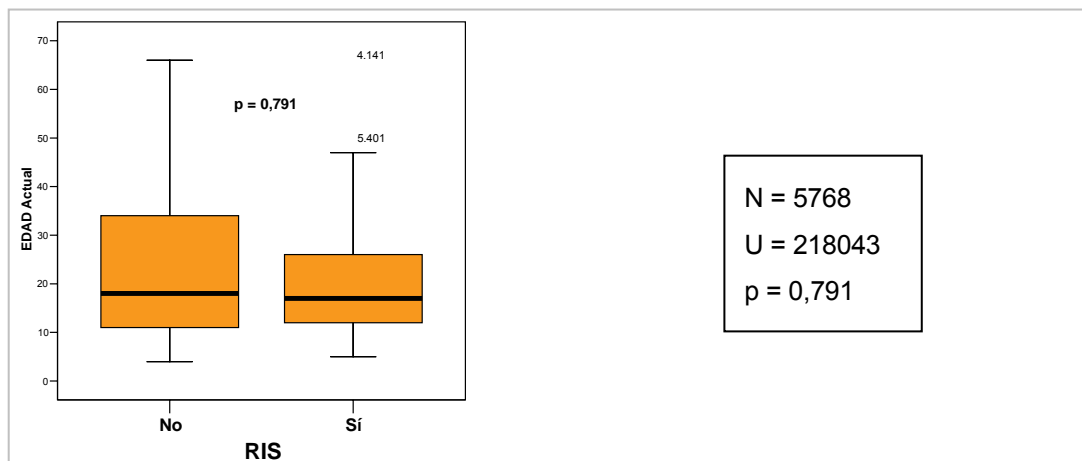
Las dosis administradas a menores de 10 años tuvieron menor incidencia (0,8%) de RIS, de forma significativa ($p = 0,01$) respecto a las administradas a pacientes entre 11 y 30 años (1,9%) y mayores de 30 años (1,1%) como se ve en la tabla 36.

Tabla 36. Tabla de contingencia RIS - Edad (en 3 tramos).

EDAD		R. Inmediatas Sistémicas		Total
		No	Sí	
1 (< 10 años)	Recuento	1611	13	1624
	%	99,2%	,8%	100,0%
2 (11 – 30 años)	Recuento	2417	46	2463
	%	98,1%	1,9%	100,0%
3 (> 30 años)	Recuento	1662	19	1681
	%	98,9%	1,1%	100,0%
Total	Recuento	5690	78	5768
	%	98,6%	1,4%	100,0%

No obstante, analizando la edad como variable continua (distribución no paramétrica), ésta no se asocia a la presencia o no de RIS, como puede verse en el siguiente diagrama de cajas (figura 34).

Figura 34. Diagrama de cajas para la edad en el momento de la dosis, agrupada según la presencia o no de RIS.



Las dosis administradas a mujeres tuvieron significativamente más riesgo (RR de 1,645; IC 95%: 1.008 – 2,684) que en los varones ($p < 0,05$) (tablas 37 y 38).

Tabla 37. Tabla de contingencia Sexo - RIS.

SEXO		RIS		Total
		No	Sí	
varón	Recuento	2319	23	2342
	%	99,0%	1,0%	100,0%
mujer	Recuento	3371	55	3426
	%	98,4%	1,6%	100,0%
Total	Recuento	5690	78	5768
	%	98,6%	1,4%	100,0%

	Valor	g	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,051	1	,044		
Corrección por continuidad(a)	3,598	1	,058		
Razón de verosimilitud	4,211	1	,040		
Estadístico exacto de Fisher				,048	,027
N de casos válidos	5768				

Tabla 38. Estimación del riesgo. Sexo - RIS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para SEXO (1 / 2)	1,645	1,008	2,684
Para la cohorte RI DOSIS = 0	1,006	1,000	1,012
Para la cohorte RI DOSIS = 1	,612	,377	,992
N de casos válidos	5768		

El *diagnóstico* no arrojó diferencias significativas para la presencia de RIS (tabla 39); pero en los pacientes asmáticos sí fue mayor el riesgo en los pacientes con asma más grave.

Tabla 39. Tabla de contingencia diagnóstico - RIS.

Diagnóstico		RIS		Total
		No	Sí	
Anafilaxia	Recuento	174	3	177
	%	98,3%	1,7%	100,0%
Rinoconjuntivitis	Recuento	381	3	384
	%	99,2%	,8%	100,0%
Asma	Recuento	5130	72	5202
	%	98,6%	1,4%	100,0%
Total	Recuento	5685	78	5763
	%	98,6%	1,4%	100,0%

Agrupando las dosis administradas a pacientes con asma intermitente y leve persistente, respecto a las de pacientes con asma moderado, éstas últimas tuvieron un RR de 2,501 (1,566 – 3,992) con una $p < 0,000$ (tabla 40).

Tabla 40. Tabla de contingencia gravedad del asma - RIS.

Gravedad del Asma		RIS		Total
		No	Sí	
Intermitente + leve persistente	Recuento	3833	39	3872
	%	99,0%	1,0%	100,0%
moderado persistente	Recuento	1297	33	1330
	%	97,5%	2,5%	100,0%
Total	Recuento	5130	72	5202
	%	98,6%	1,4%	100,0%

Respecto de la sensibilización de los pacientes, solo resultaron estadísticamente significativos los mayores riesgos de RIS de las dosis administradas a pacientes sensibilizados a hongos ($p < 0,000$), a epitelio de perro ($p = 0,026$) y a epitelio de gato ($p < 0,003$) (tablas 41 - 46).

Tabla 41. Tabla de contingencia sensibilización a hongos - RIS.

Sensibilización a HONGOS		RIS		Total	
		No	Sí		
No	Recuento	4447	34	4481	
	%	99,2%	,8%	100,0%	
Sí	Recuento	1243	44	1287	
	%	96,6%	3,4%	100,0%	
Total		Recuento	5690	78	5768
		%	98,6%	1,4%	100,0%

Tabla 42. Estimación del Riesgo. Sensibilización a hongos - RIS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Sens. a HONGOS (0 / 1)	4,630	2,946	7,275
Para la cohorte RIS = No	1,028	1,017	1,038
Para la cohorte RIS = Sí	,222	,142	,346
N de casos válidos	5768		

Tabla 43. Tabla de contingencia. Sensibilización a epitelio de perro - RIS

Sensibilización a Perro		RIS		Total	
		No	Sí		
No	Recuento	5285	67	5352	
	%	98,7%	1,3%	100,0%	
Sí	Recuento	405	11	416	
	%	97,4%	2,6%	100,0%	
Total		Recuento	5690	78	5768
		%	98,6%	1,4%	100,0%

Tabla 44. Estimación del riesgo. Sensibilización a epitelio de perro - RIS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Sensib. a PERRO (0 / 1)	2,142	1,123	4,086
Para la cohorte RIS = No	1,014	,998	1,031
Para la cohorte RIS = Sí	,473	,252	,889
N de casos válidos	5768		

Tabla 45. Tabla de contingencia. Sensibilización a Gato - RIS

Sensibilización a Gato			RIS		Total
			No	Sí	
No	Recuento	5000	59	5059	
	%	98,8%	1,2%	100,0%	
Sí	Recuento	690	19	709	
	%	97,3%	2,7%	100,0%	
Total	Recuento	5690	78	5768	
	%	98,6%	1,4%	100,0%	

Tabla 46. Estimación del riesgo. Sensibilización a epitelio de Gato - RIS

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Sensib. a GATO (0 / 1)	2,334	1,383	3,937
Para la cohorte RIS = No	1,016	1,003	1,028
Para la cohorte RIS = Sí	,435	,261	,725
N de casos válidos	5768		

El grado de HRB (PD20 Metacolina) no se asoció significativamente con la presencia de RIS en las dosis.

Tampoco las variables características de la vivienda (presencia de animales, humedad, moquetas o el tipo de vivienda) presentaron asociación significativa con reacciones inmediatas sistémicas.

Utilizando la dosis como unidad de análisis, las dosis administradas a inmigrantes o a pacientes con exposición ocupacional no presentaron mayor riesgo de RIS.

En la tabla 47 podemos observar como existen diferencias estadísticamente muy significativas en la incidencia de RIS según la composición del extracto, de modo que la mayor frecuencia de reacciones inmediatas sistémicas se produce con los extractos de hongos con una $p < 0,000$.

Tabla 47. Tabla de contingencia. Composición - RIS.

Composición		RIS		Total
		No	Sí	
Ácaros	Recuento	596	4	600
	%	99,3%	,7%	100,0%
Pólenes	Recuento	3820	36	3856
	%	99,1%	,9%	100,0%
Epitelios	Recuento	312	2	314
	%	99,4%	,6%	100,0%
Himenópteros	Recuento	174	3	177
	%	98,3%	1,7%	100,0%
Hongos	Recuento	788	33	821
	%	96,0%	4,0%	100,0%
Total	Recuento	5690	78	5768
	%	98,6%	1,4%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	52,324(a)	4	,000
Razón de verosimilitud	38,620	4	,000
N de casos válidos	5768		

La casa comercial, el tipo de extracto y la pauta de administración (únicamente, en esta etapa, iniciación o continuación convencionales) no se asociaron a la presencia de RIS con la dosis como unidad.

No encontramos asociación significativa entre la fecha u hora de administración o la enfermera administradora con el desarrollo de una reacción sistémica inmediata.

Resultados

Los viales más concentrados (3 y 4) provocaron significativamente ($p=0,004$) más RIS (1,7%) que los iniciales (0, 1 y 2), cuya incidencia de RIS fue del 0,7%.

Recogimos las reacciones adversas en la dosis previa. Las reacciones locales (tanto inmediatas como tardías) no predicen un mayor riesgo de RIS en la dosis subsiguiente. Pero, en cambio, la caída asintomática del PEF más del 15% en la dosis previa se asocia muy significativamente ($p<0,000$) con la presentación de una RIS en la siguiente dosis (tablas 48 y 49).

Tabla 48. Tabla de contingencia. Caída del PEF previa > 15% - RIS.

Caída del PEF previo > 15%			RIS		Total
			No	Sí	
No	Recuento	5038	63	5101	
	%	98,8%	1,2%	100,0%	
Sí	Recuento	116	8	124	
	%	93,5%	6,5%	100,0%	
Total	Recuento	5154	71	5225	
	%	98,6%	1,4%	100,0%	

Tabla 49. Estimación de riesgo. Caída del PEF previo > 15% - RIS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para VARPFPRE (0 / 1)	5,515	2,584	11,773
Para la cohorte RI DOSIS = 0	1,056	1,008	1,106
Para la cohorte RI DOSIS = 1	,191	,094	,391
N de casos válidos	5225		

La incidencia de una RIS en una dosis habiendo presentado otra en la dosis anterior llegó al 15,2% (tabla 50), a pesar de seguir las recomendaciones de las guías; con un riesgo casi 15 veces mayor que sin una RIS previa (7,244 – 30,216 para un IC del 95% y con una $p<0,000$).

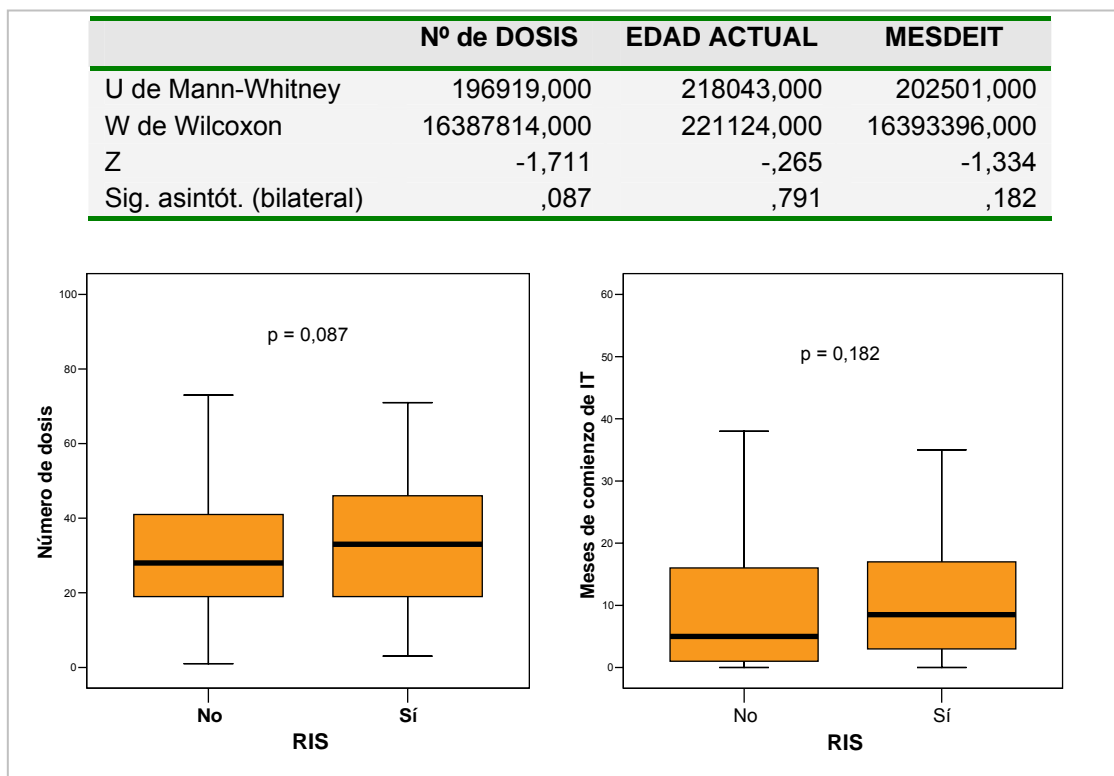
En cambio, una RTS en la dosis anterior no incrementa el riesgo de RIS en la presente.

Tabla 50. Tabla de contingencia. RIS previa - RIS

RIS en dosis previa			RIS		Total
			No	Sí	
No	Recuento	5634	68	5702	
	%	98,8%	1,2%	100,0%	
Sí	Recuento	56	10	66	
	%	84,8%	15,2%	100,0%	
Total	Recuento	5690	78	5768	
	%	98,6%	1,4%	100,0%	

La prueba U de Mann - Whitney no resulto significativa, cuando empleamos la dosis como unidad estadística, para demostrar la asociación con una $p < 0,05$ de las variables cuantitativas, de distribución no paramétrica: “Nº de dosis”, “Edad en el momento de la dosis” y “Meses desde el comienzo de la IT” con la presencia de RIS (figura 35).

Figura 35. Asociación y diagramas de cajas de Nº de dosis, edad actual y meses desde el comienzo agrupadas por RIS.



ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Dado el número de variables asociadas a la presencia de RIS (el sexo; la edad en tramos; la gravedad del asma; la sensibilización a hongos, gato y perro; la concentración del vial; la caída del PEF en la dosis previa más del 15%; y la RIS en la dosis previa), y la posible asociación entre sí de algunas de ellas se realizó un estudio multivariable de regresión logística binaria para determinar las variables que son independientes como factor de riesgo para RIS (tabla 51).

Tabla 51. Resultado del análisis multivariable para RIS en las dosis del primer grupo.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 6 EDAD (>10)	,819	5,356	1	,021	2,269	1,134	4,542
Sen. Hongos	1,406	27,794	1	,000	4,079	2,419	6,880
ASMA Moderado	,572	4,819	1	,028	1,771	1,063	2,950
VIAL (más conc.)	,623	3,846	1	,050	1,864	1,000	3,473
Caída PEF previa	1,277	8,170	1	,004	3,584	1,494	8,601
RIS previa	1,717	15,182	1	,000	5,567	2,347	13,202
Constante	-8,304	77,653	1	,000	,000		

Este modelo para las RIS es el del estudio ya publicado (73;136) en el que basamos las modificaciones de los procedimientos de seguridad para las dosis de la segunda etapa a partir de 1999. Según este modelo, las dosis administradas a pacientes mayores de 10 años tienen 2,3 más probabilidades de RIS que en los menores; las administradas a sensibilizados a hongos 4,1 veces mayor probabilidad; las administradas a pacientes con asma moderado 1,8 veces mayor probabilidad; las dosis con caída del PEF en la dosis anterior 3,6 veces mayor probabilidad de RIS; y aquellas con RIS previa 5,6 veces más; y, finalmente, las dosis de viales más concentrados tienen 1,9 veces más probabilidad de provocar RIS que los menos concentrados.

En las variables referidas al paciente, pero ahora en este modelo en el que estamos empleando la dosis como unidad estadística, aparece la edad en lugar del sexo que apareció en el modelo usado con los pacientes. Esto se explica por la asociación entre la edad y el sexo de modo que el riesgo de ser mujer se asocia al de ser mayor de 10 años. Sustituyendo la edad en este modelo por el sexo (mujer) se obtienen resultados casi idénticos.

SEGUNDA FASE

En este segundo grupo se analizó la asociación de las RIS con el resto de variables después del ajuste de los procedimientos de administración de vacunas en nuestra UIT.

Dado que sólo registramos 19 RIS no se detectan asociaciones con algunas de las variables que aparecían antes y, además, en dos de las variables (caída del PEF y sensibilidad a hongos) aparecen valores de frecuencia "0" que imposibilitan la inclusión en un modelo logístico para este grupo, y hacen que éste no sea consistente cuando forzamos la introducción de variables en el modelo (tabla 52). En un modelo logístico con la entrada condicional, esto es, automática según la significación de las variables, la única que resulta asociada a la presencia de RIS en las dosis de la segunda fase es el VIAL, pero en este caso los menos concentrados, lo que podría explicarse por las nuevas pautas (especialmente la *cluster 3-3-2-2*).

Tabla 52. Resultado del análisis multivariable para RIS en las dosis del segundo grupo. (Modelo Inconsistente).

		B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	EDAD	-1,506	14,125	1	,000	,222	,101	,486
	Sens. Hongos	-17,070	,000	1	,994	,000	,000	.
	ASMA moderado	-1,100	3,219	1	,073	,333	,100	1,107
	VIAL (más conc.)	-1,428	6,960	1	,008	,240	,083	,693
	Caída PEF previa	-16,880	,000	1	,997	,000	,000	.
	RIS previa	2,599	4,476	1	,034	13,451	1,211	149,409

Así, decidimos aplicar el modelo a todas las dosis (**Grupo general**) y encontramos un modelo similar al de la primera fase, lo que confirma la bondad y solidez del mismo. Introdujimos todas las variables que habían demostrado relación con la presencia de RIS sin incluir la gravedad del asma, ni la fase de estudio; y usamos como variables de ajuste también la edad y el sexo (tabla 53).

Tabla 53. Resultado del análisis multivariable para RIS en todas las dosis (Grupo General).

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 5							
SEXO (mujer)	,681	8,062	1	,005	1,977	1,235	3,164
EDAD (> 10)	,733	4,756	1	,029	2,081	1,077	4,020
Sen. Hongos	1,468	40,824	1	,000	4,343	2,768	6,814
Caída PF previa	,870	4,281	1	,039	2,388	1,047	5,446
RIS previa	2,070	27,015	1	,000	7,922	3,630	17,289
Constante	-6,918	105,138	1	,000	,001		

Desaparece el vial como FR. Para los pacientes asmáticos, el resultado es similar, salvo que no incluye la variable sexo. También en los asmáticos se asocian el sexo y la edad. Por otro lado, aparece la variable Gravedad del Asma asociada al riesgo de RIS (tabla 54), como ya aparecía en el análisis bivariante. Hay más asmáticos alérgicos a olea en el segundo grupo lo que explicaría que aparezca la sensibilización a olivo en este último modelo.

Tabla 54. Resultado del análisis multivariable para RIS en los pacientes asmáticos.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 6							
EDAD (>10)	,860	6,641	1	,010	2,363	1,229	4,546
ASMA moderado	,642	7,320	1	,007	1,900	1,193	3,024
Sen. Hongos	1,191	25,540	1	,000	3,292	2,074	5,225
Sen. Olivo	-,537	4,117	1	,042	,585	,348	,982
Caída PF previa	,919	4,583	1	,032	2,506	1,081	5,812
RIS previa	1,943	22,740	1	,000	6,977	3,140	15,504
Constante	-7,169	92,021	1	,000	,001		

Factores de Riesgo de las R. Tardías Sistémicas (RTS) en las dosis

PRIMERA FASE

Ninguna variable relativa a la exposición demostró modificar significativamente el riesgo de presentar reacciones tardías sistémicas, con excepción de la presencia de humedad en la vivienda referida por el paciente, con una $p=0,04$ (tabla 55).

Tabla 55. Tabla de contingencia. Humedad en la vivienda - RTS

Humedad en la vivienda			RTS		Total
			No	Sí	
No	Recuento	4371	51	4422	
	%	98,8%	1,2%	100,0%	
Sí	Recuento	522	12	534	
	%	97,8%	2,2%	100,0%	
Total	Recuento	4893	63	4956	
	%	98,7%	1,3%	100,0%	

En relación con las variables del extracto, tan solo el laboratorio fabricante se asoció con el desarrollo de RTS significativamente (tablas 56 y 57).

Tabla 56. Tabla de contingencia. Fabricante - RTS.

Laboratorio fabricante			RTS		Total
			No	Sí	
ALK-Abelló	Recuento	4310	47	4357	
	%	98,9%	1,1%	100,0%	
Bial-Arístegui	Recuento	486	2	488	
	%	99,6%	,4%	100,0%	
Leti	Recuento	262	7	269	
	%	97,4%	2,6%	100,0%	
Bayer	Recuento	454	5	459	
	%	98,9%	1,1%	100,0%	
IPI	Recuento	189	6	195	
	%	96,9%	3,1%	100,0%	
Total	Recuento	5701	67	5768	
	%	98,8%	1,2%	100,0%	

Tabla 57. Pruebas de Chi cuadrado. Fabricante - RTS

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,777(a)	4	,008
Razón de verosimilitud	11,377	4	,023
Asociación lineal por lineal	4,009	1	,045
N de casos válidos	5768		

Al contrario que las RIS, y de forma muy significativa ($p < 0,000$), la incidencia de RTS fue mayor en los viales menos concentrados (tabla 58) con un riesgo relativo de 2,346 (1,456 – 3,780 para un IC del 95%). Esto coincide con una mayor frecuencia de RTS en las iniciaciones ($p = 0,099$).

Tabla 58. Tabla de contingencia. Vial - RTS

VIAL		RTS		Total
		No	Sí	
viales 0, 1 y 2	Recuento	1874	36	1910
	%	98,1%	1,9%	100,0%
viales 3 ó 4 (conc. máxima)	Recuento	3827	31	3858
	%	99,2%	,8%	100,0%
Total	Recuento	5701	67	5768
	%	98,8%	1,2%	100,0%

En relación con las reacciones adversas en la dosis previa, las RIL y RIS no incrementaron el riesgo de RTS en la dosis siguiente; pero, en cambio, la presencia de reacciones tardías en la dosis previa (tanto locales – RTL previa, como sistémicas – RTS previa) sí que resultaron incrementar el riesgo de presentar una RTS en la dosis actual de forma estadísticamente significativa ($p = 0,026$ y $p = 0,041$ respectivamente) (tablas 59 – 63).

Tabla 59. Tabla de contingencia. RTL en dosis previa - RTS.

Reacción Tardía Local previa (RTL pre)		RTS		Total
		No	Sí	
No	Recuento	5626	64	5690
	%	98,9%	1,1%	100,0%
Sí	Recuento	75	3	78
	%	96,2%	3,8%	100,0%
Total	Recuento	5701	67	5768
	%	98,8%	1,2%	100,0%

Tabla 60. Prueba Chi cuadrado. RTL en dosis previa - RTS.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,963(b)	1	,026		
Corrección por continuidad(a)	2,876	1	,090		
Razón de verosimilitud	3,121	1	,077		
Estadístico exacto de Fisher				,062	,062
Asociación lineal por lineal	4,963	1	,026		
N de casos válidos	5768				

Tabla 61. Estimación del riesgo. RTL en dosis previa – RTS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para RTLPRE (0 / 1)	3,516	1,080	11,443
Para la cohorte RT SI NO = 0	1,028	,984	1,075
Para la cohorte RT SI NO = 1	,292	,094	,911
N de casos válidos	5768		

Tabla 62. Tabla de contingencia. RTS en la dosis previa - RTS.

R. Sistémica Tardía en la dosis previa		RTS		Total
		No	Sí	
No	Recuento	5638	64	5702
	%	98,9%	1,1%	100,0%
Sí	Recuento	63	3	66
	%	95,5%	4,5%	100,0%
Total	Recuento	5701	67	5768
	%	98,8%	1,2%	100,0%

Tabla 63. Estimación del riesgo. RTS en la dosis previa - RTS.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para RT pre SI-NO (0 / 1)	4,195	1,284	13,708
Para la cohorte RT SI NO = 0	1,036	,983	1,092
Para la cohorte RT SI NO = 1	,247	,080	,766
N de casos válidos	5768		

Por último, podemos destacar que ningún paciente presentó una RTS después de haber presentado una RIS.

También analizamos las variables cuantitativas, ambas de distribución no paramétrica: *Edad actual – en el momento de la dosis* y *Meses desde el comienzo de la IT*, en relación con la presencia o no de RTS en una dosis concreta. La edad no fue un factor de riesgo para que se produjese una RTS tampoco como variable continua; pero el tiempo en meses entre el comienzo de la IT y la administración de la dosis sí lo fue, de acuerdo al estadístico U de Mann – Whitney (figura 36).

Figura 36. Diagramas de cajas para las variables edad actual y meses desde el inicio de la IT, agrupadas según RTS (Sí/No).

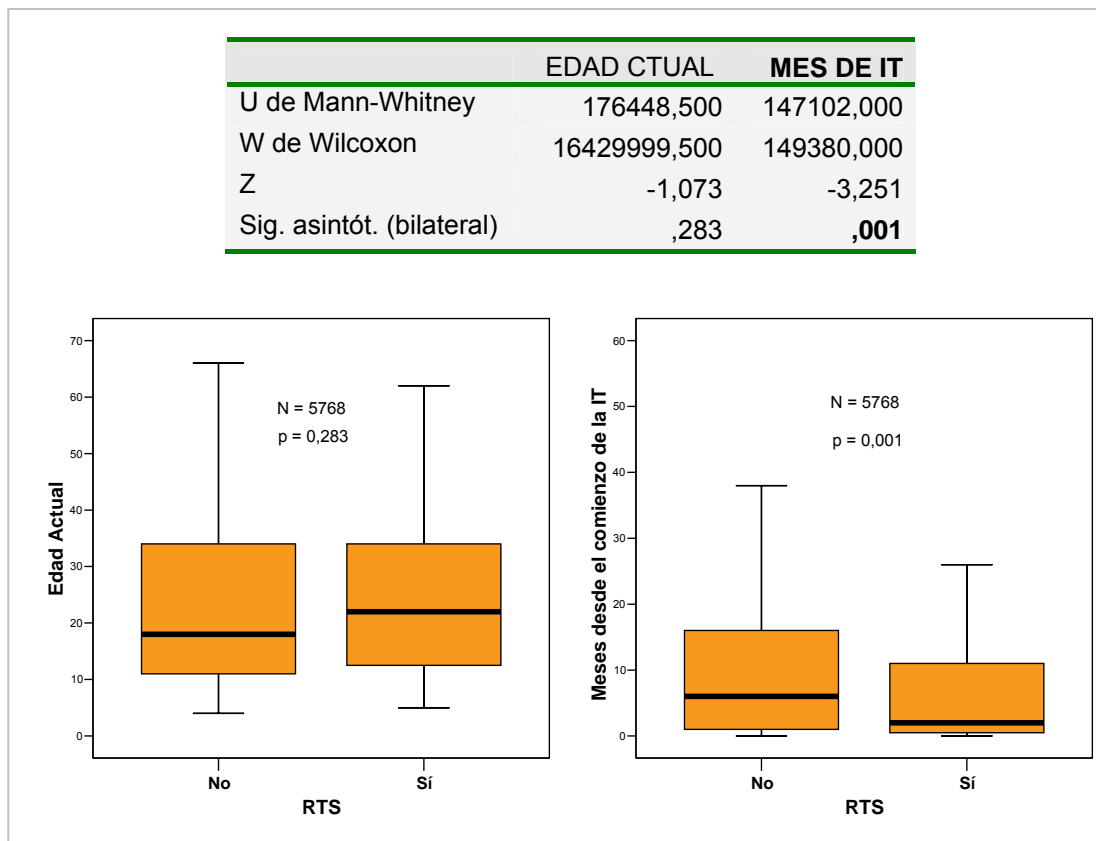
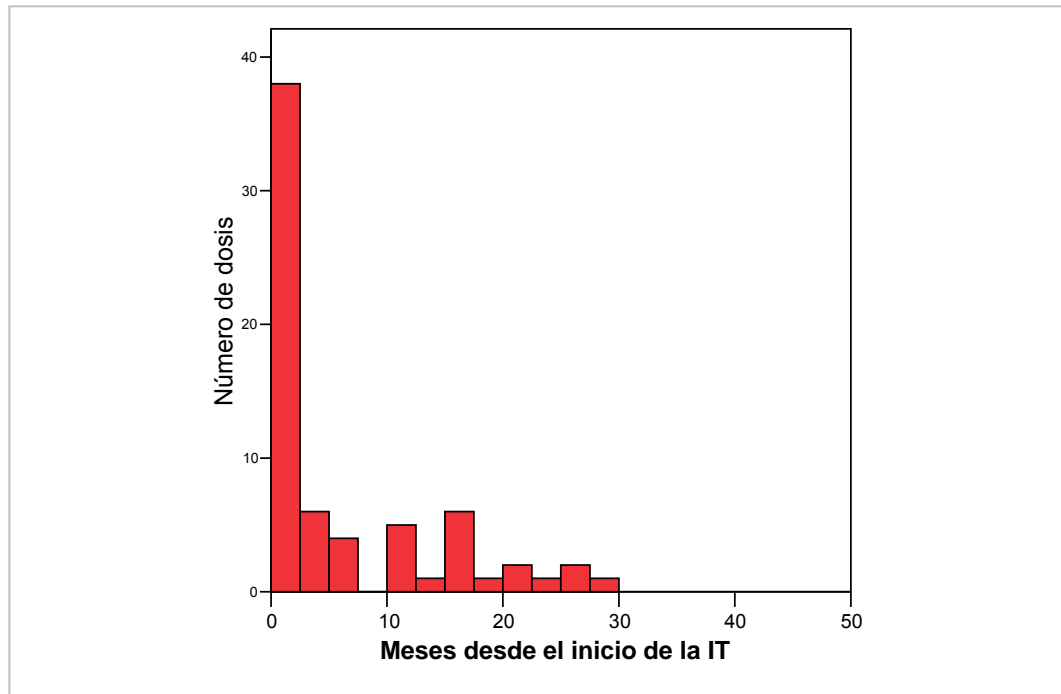


Figura 37. Histograma del mes desde el inicio de la IT en que se producen las RTS.



El histograma anterior (figura 37) representa el número de dosis que han provocado una RTS desde el comienzo en el que el paciente empieza la IT (en meses), lo que viene a coincidir con la mayor frecuencia de reacciones tardías sistémicas en los viales iniciales, los menos concentrados. El 56,7% de las RTS se produjeron en los 3 primeros meses de IT, y 53 de las 67 (79%) ocurrieron en el primer año.

Para el **análisis multivariable de las RTS**, en esta primera fase, se introdujeron “paso a paso” de forma condicional, en un modelo de regresión logística binaria, las variables que habían mostrado asociación con la presencia de reacciones sistémicas tardías en el estudio bivariante; además de otras variables que pudieran resultar de interés clínico.

Únicamente la presencia de una RTL en la dosis previa y los viales menos concentrados resultaron aumentar la probabilidad de una RTS (4,2 y 2,4 veces respectivamente) como se muestra en la tabla 64.

Tabla 64. Análisis multivariable de las RTS en las dosis de la primera fase.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 1 VIAL(0-1-2)	,892	12,957	1	,000	2,439	1,501	3,964
RTL Previa	1,424	5,516	1	,019	4,155	1,266	13,638
Constante	-4,866	696,354	1	,000	,008		

Este modelo coincide con el presentado en el estudio previo (73;136); y, junto con el análisis de las RIS de la primera fase (tabla 51), nos llevó a modificar, en 1999, los procedimientos de seguridad en la administración de extractos alérgicos en nuestra unidad.

Las modificaciones principales que introdujimos, con la base de las recomendaciones EAACI que veníamos siguiendo, fueron:

1. Estabilizar ajustando su tratamiento antiasmático, al menos una semana, a los pacientes con asma sintomático o exacerbado posponiendo una semana la dosis que les tocara.
2. Modificar la Pauta de administración reduciendo la dosis en el caso de caída del PEF >15%, aun asintomática, en la dosis previa.
3. Modificar la pauta reduciendo la dosis en caso de Reacción Tardía Local.
4. Explorar nuevas pautas de iniciación rápida que puedan ser más seguras y cómodas para el paciente.

SEGUNDA FASE

Se recogieron en total 24 RTS del total de 4229 dosis de esta etapa, y con esos datos volvimos a aplicar la misma metodología multivariable y se obtiene el mismo modelo que en el grupo de antes, aunque para las RTL previas se obtiene un intervalo de confianza muy amplio, debido a que únicamente hay dos RTL previas a RTS en el segundo grupo (tabla 65). Además, aparece la exposición ocupacional como FR significativo.

Tabla 65. Análisis multivariable de los factores de riesgo de las RTS en las dosis de la segunda fase.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 1							
VIAL(0-1-2)	1,017	6,064	1	,014	2,766	1,231	6,217
RTL Previa	1,946	6,323	1	,012	6,998	1,536	31,888
Exp. Ocupacional	1,705	10,933	1	,001	5,501	2,002	15,113
Constante	-5,836	328,041	1	,000	,003		

Para mejorar la significación y utilidad de los modelos también aquí hicimos el análisis con todas las dosis, y ahora dando entrada condicional al modelo a variables con $p < 0,1$ inicial; ya que aquí, a diferencia de las RIS en el que solo permitimos entradas con $p < 0,05$, no hay tantas variables asociadas. El resultado lo vemos en la tabla 66.

Tabla 66. Análisis multivariable de los factores de riesgo de RTS en todas las dosis (grupo general).

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 4							
Exp. Ocupacional	,776	7,590	1	,006	2,173	1,251	3,776
VIAL (0-1-2)	,905	18,023	1	,000	2,472	1,628	3,754
RTL previa	1,290	6,493	1	,011	3,634	1,347	9,804
RTS previa	1,633	12,111	1	,001	5,118	2,041	12,837
Constante	-5,247	1022,954	1	,000	,005		

Este mismo modelo es similar para las dosis administradas a pacientes asmáticos, como vemos en la tabla 67.

Tabla 67. Análisis multivariable de los factores de riesgo de RTS en todas las dosis de pacientes asmáticos.

	B	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Paso 4 Exp. Ocupacional	,713	6,143	1	,013	2,040	1,161	3,586
VIAL (0-1-2)	,769	10,978	1	,001	2,158	1,369	3,402
RTL previa	1,466	7,912	1	,005	4,332	1,560	12,029
RTS previa	1,703	12,525	1	,000	5,493	2,138	14,109
Constante	-5,122	805,813	1	,000	,006		

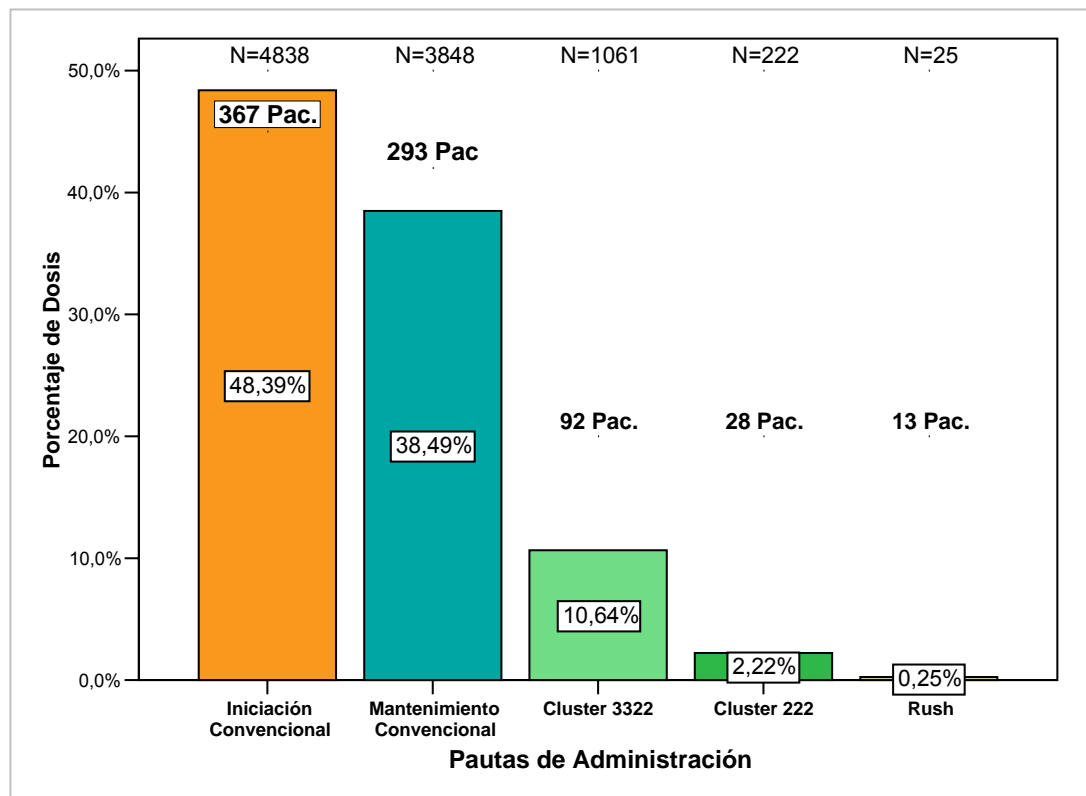
Es decir, las pautas que eviten los primeros viales podrían reducir el número de RTS y esto podría justificar parte de la reducción observada en la segunda etapa. Por otro lado, y a pesar de haber reducido las dosis y ajustado las pautas tras las RTL, se siguen produciendo RTS, lo que podría indicar que se deben hacer ajustes de pauta más conservadores tras una RTL o plantear otras opciones como el empleo de premedicación.

Vemos cómo al haber juntado todas las dosis, y todas las categorías de RTS (rechazando los síntomas inespecíficos); y al haber permitido la entrada en la regresión logística de todas las variables con $p < 0,1$ aparece la RTS en la dosis previa como un importante factor de riesgo nuevo para todas las dosis en general y las administradas a los asmáticos en particular (recordemos que en el primer estudio la significación estadística de esta variable fue de $p=0,07$).

Nuevas Pautas

En el primer grupo de pacientes solo se emplearon pautas de iniciación o continuación convencionales; pero en el segundo grupo de enfermos introdujimos 3 pautas nuevas de iniciación como explicamos en el material y métodos (figura 38). Presentamos aquí el análisis de las reacciones adversas producidas por estas pautas y su comparación con las convencionales.

Figura 38. Gráfico de barras del porcentaje y número de dosis administradas de cada tipo de pauta.



Las Reacciones inmediatas locales (RIL) resultaron más frecuentes con la iniciación convencional que con las pautas rápidas (*rush* más las dos *cluster*), sin alcanzar el nivel de significación estadística $p < 0,05$; pero sí para

un nivel $p < 0,1$ (tabla 68). Lo mismo sucede con las Reacciones Tardías Sistémicas (RTS) (tablas 69 y 70). No hubo diferencias significativas ni en las RTL ($p = 0,411$) ni en las RIS (0,456). Tampoco hubo diferencias cuando comparamos directamente la pauta 3-3-2-2 con la 2-2-2, aunque es posible que aparecieran con mayor número de casos.

Tabla 68. Tabla de contingencia entre las RIL y los tipos de Iniciación.

		INICIACIONES		Total	
		Convencional	Rápidas		
RIL	No	Recuento	4806	1308	6114
		% de INICIACIONES	99,3%	99,8%	99,4%
	Sí	Recuento	32	3	35
		% de INICIACIONES	,7%	,2%	,6%
Total		Recuento	4838	1311	6149
		% de INICIACIONES	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,411(b)	1	,065		
Corrección por continuidad(a)	2,689	1	,101		
Razón de verosimilitud	4,163	1	,041		
Estadístico exacto de Fisher				,065	,041
N de casos válidos	6149				

Tabla 69. Tabla de contingencia de las RTS y los tipos de iniciación.

		INICIACIONES		Total	
		Convencional	Rápidas		
RTS	No	Recuento	4776	1302	6078
		% de INICIACIONES	98,7%	99,3%	98,8%
	Sí	Recuento	62	9	71
		% de INICIACIONES	1,3%	,7%	1,2%
Total		Recuento	4838	1311	6149
		% de INICIACIONES	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 70. Asociación (Chi cuadrado) de RTS y tipos de iniciación.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,200(b)	1	,074		
Corrección por continuidad(a)	2,700	1	,100		
Razón de verosimilitud	3,604	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,080	,044
Asociación lineal por lineal	3,199	1	,074		
N de casos válidos	6149				

Para reducir la influencia de otras variables comparamos sólo las dosis del segundo grupo, en el que introdujimos las nuevas pautas. Aunque la pauta 3-3-2-2 parece ser la que genera más reacciones sistémicas, tanto inmediatas como tardías, no se llega a alcanzar el nivel de significación del 0,05, aunque sí el 0,1 (tablas 71 y 72).

Tabla 71. RIS según pautas (Dosis Segunda Fase).

			PAUTAS					
			Iniciación	Mantenim.	Cluster		Cluster	
			Convencional	Convencional	Rush	3322	222	Total
RIS	NO	Recuento	1258	1655	25	1051	221	4210
		%	99,6%	99,8%	100,0%	99,1%	99,5%	99,6%
	SI	Recuento	5	3	0	10	1	19
		%	,4%	0,2%	,0%	0,9%	0,5%	0,4%
Total	Recuento	1263	1658	25	1061	222	4229	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,634(a)	4	,071
Razón de verosimilitud	8,140	4	,087
N de casos válidos	4229		

Tabla 72. RTS según pautas (Dosis Segunda Fase).

		PAUTAS						
		Iniciación	Mantenim.		Cluster	Cluster		
		Convencional	Convencional	Rush	3322	222	Total	
RTS	NO	Recuento	1251	1655	25	1054	220	4205
		% RTS	99,0%	99,8%	100,0%	99,3%	99,1%	99,4%
	SI	Recuento	12	3	0	7	2	24
		% RTS	1,0%	,2%	,0%	,7%	,9%	,6%
Total		Recuento	1263	1658	25	1061	222	4229
		% RTS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,407(a)	4	,078
Razón de verosimilitud	9,514	4	,049
N de casos válidos	4229		

Resumen de Resultados

Evolución de la Población (1994-99 / 1999-2005)

Entre estos dos períodos de 6 años cada uno se han producido unos cambios en la población a la que administramos la IT que podrían obedecer no solo a razones demográficas. Los cambios más destacados serían:

En la primera población la edad de los pacientes fue menor (10,5 años de diferencia en las medianas); hubo un mayor porcentaje de pacientes asmáticos que, además, fueron más graves e inestables; hubo más pacientes sensibilizados a gramíneas, malezas y hongos, y más enfermos que referían exposición ocupacional. Hubo significativamente, en los primeros pacientes, menos sensibilizados a arizonica, perro e himenópteros. Los pacientes del primer grupo recibieron también un número mayor de dosis por enfermo.

Desde el punto de vista de los extractos y dosis, en el segundo grupo ha habido mayor variedad de laboratorios proveedores y los pacientes han sido vacunados con más extractos de himenópteros y arizónica y menos de hongos y otros pólenes. En el segundo grupo ensayamos nuevas pautas de iniciación, pero los enfermos recibieron proporcionalmente menos dosis de los primeros viales (menos concentrados) por el empleo de pautas agrupadas que se “saltan” las dosis más bajas.

Los análisis multivariados nos permiten tener en cuenta estos cambios en la población para detectar los factores de riesgo de las reacciones sistémicas.

Factores de Riesgo de los PACIENTES

Reacciones Inmediatas Sistémicas

El análisis multivariable de factores de riesgo para las RIS, utilizando el paciente como unidad estadística, concluye que el paciente de mayor riesgo sería una mujer sensibilizada a hongos o malezas y con alguna caída del PEF mayor del 15% (inestable). La sensibilización al olivo sería un factor protector.

Los pacientes asmáticos tendrían los mismos factores de riesgo al que se añadiría la mayor gravedad del asma (asma persistente moderada).

Reacciones Sistémicas Tardías

Únicamente nuestros pacientes con exposición ocupacional tienen mayor riesgo de RTS. El modelo multivariable para los asmáticos tiene el mismo factor de riesgo.

Factores de Riesgo de las DOSIS

Reacciones Inmediatas Sistémicas

Utilizando ahora la dosis como unidad estadística, y para todas las dosis, tendrían mayor riesgo las administradas a mujeres, a mayores de 10 años, a los sensibilizados a hongos; y aquellas en cuya dosis previa hubiera habido otra RIS, o bien una caída asintomática del PEF del 15%.

Las dosis administradas a asmáticos tendrían los mismos factores de riesgo (edad, sensibilidad a hongos y reacciones previas) sin intervenir el sexo; pero se añade como nuevo FR la mayor gravedad del asma. La sensibilización a olivo en los asmáticos también es factor de protección para sus dosis.

Reacciones Tardías Sistémicas

Las dosis con una RTL o una RTS en la previa, las de los primeros viales y las administradas a pacientes con exposición ocupacional

significativamente tienen mayor riesgo de RTS, tanto para el conjunto de dosis como para las administradas a pacientes con asma.

Las nuevas pautas rápidas empleadas (*rush* con alergoides y *cluster* 3-3-2-2 o 2-2-2) no incrementan el riesgo de reacciones sistémicas.



Discusión de Resultados

La discusión de los resultados comienza por el estudio epidemiológico que describe la población objeto de análisis y su evolución en el tiempo. Posteriormente se describen las reacciones sistémicas registradas y el análisis de factores de riesgo de las mismas. Es obvio que, a la vista de los resultados, los FR de las reacciones sistémicas son muy diferentes si se trata de reacciones inmediatas o tardías. La nueva clasificación de reacciones adversas propuesta por la EAACI (4) (ver tabla 4 en la página 68) mejora la gradación real de la gravedad de las reacciones; pero, por lo anterior, creemos que no deberíamos perder ni dejar de registrar, además, el concepto de reacciones inmediatas y tardías del año 93. En cualquier caso, estos resultados nos van a permitir informar adecuadamente a los pacientes en términos realistas.

Aunque sean poco frecuentes, las RIS pueden poner en peligro la vida, y obligan a un periodo de observación en un centro sanitario, tras la administración de cada dosis. A los pacientes con mayor riesgo a priori (o sobrevenido) de estas reacciones inmediatas deberíamos administrarles sus vacunas en unidades especializadas, como pueden serlo las Unidades de Inmunoterapia, al menos hasta ajustar una dosis de mantenimiento tolerada y adecuada.

Las RTS nos obligan a informar a los enfermos no solo de sus riesgos, sino, también de cómo manejarlas en sus domicilios y centros de AP. Se ha descrito mayor frecuencia de abandonos de la IT en relación con las RTS que con las reacciones inmediatas (103).

Los FR que hemos detectado asociados a las dosis individualmente nos generan información que debemos trasladar también a los centros de AP, donde se administra la inmensa mayoría de extractos alergénicos.

Por último, analizamos si las modificaciones de los procedimientos de seguridad empleados en nuestra unidad desde 1999, al completar el primer estudio, tienen utilidad y pueden proponerse como recomendaciones a otros centros, muy especialmente, a los de atención primaria.

Características y Evolución de la Población

A lo largo de estos dos períodos, de aproximadamente 6 años cada uno, se ha producido un importante cambio en la población a la que hemos administrado extractos alergénicos en nuestra unidad. Parte de este cambio obedece a razones demográficas y sociosanitarias. En consonancia con el único estudio que puede servir como referencia (138), y a pesar de que no es estrictamente comparable, aparecen cambios muy significativos, tanto desde el punto de vista clínico como de la exposición de los pacientes.

El estudio Alergológica 2005 (138), que es de ámbito nacional, y sobre demanda y asistencia alergológica (que no sobre pacientes que reciben inmunoterapia), concuerda con algunos aspectos de la epidemiología de los pacientes del presente trabajo, en especial con ciertas tendencias al compararlo con el estudio similar que la SEAIC publicó en el año 95 (139).

La evolución de la demanda alergológica nacional coincide con la de nuestra población en el aumento muy significativo de la **edad** de los pacientes. En la encuesta nacional la edad media de los enfermos atendidos en unidades de alergia ha pasado de 24,8 a 32,1 años (140); mientras que entre nuestros pacientes la media de edad ha pasado de 22,44 a 29,02 años (las medianas de 17 a 27,5). Esto puede deberse a la asunción por parte de los pediatras de cierta patología alérgica y la menor derivación de niños a

nuestras consultas. Y también a que, como demuestran múltiples estudios epidemiológicos (ARIA (46), GINA (50)...), la patología alérgica con indicación de inmunoterapia alérgeno-específica está incrementando su frecuencia en pacientes de mayor edad.

Por otro lado, la distribución de la edad de los pacientes que hemos estudiado, según su diagnóstico, es bastante similar a la nacional. Nuestros enfermos con alergia a himenópteros tuvieron una edad media de 39,49 años (37,4 a nivel nacional), los diagnosticados de rinoconjuntivitis 30,88 años (29,9 en España) y los asmáticos 23,38 años (algo menos que los 27 de Alergológica 2005). Esto último tiene sentido puesto que, por definición, nuestros pacientes asmáticos son todos extrínsecos, y es menor la edad de los asmáticos alérgicos que la del conjunto de todos los asmáticos, como también recoge Alergológica 2005.

Otro aspecto que hemos encontrado, ya descrito en la literatura, es la asociación de la edad con determinadas sensibilizaciones de los pacientes. En el presente estudio, en el segundo grupo, vemos un incremento muy significativo de los pacientes alérgicos a la arizónica y a los himenópteros, sensibilizaciones significativamente asociadas a mayor edad. Esto coincide con lo observado en el estudio Alergológica 2005 para la Comunidad de Madrid (CAM). Por otro lado, como en el resto de la comunidad y a nivel nacional, se constata una reducción en el número de pacientes sensibilizados a hongos que característicamente afecta más a los niños.

La paridad del **sexo** en los pacientes que hemos vacunado se ha mantenido a lo largo de los dos periodos, acorde con la distribución natural de la patología alérgica, pero no con la demanda, que en España es mayor por parte de las mujeres. Aunque, como en la mayoría de estudios epidemiológicos, la anafilaxia por himenópteros es ligeramente más frecuente en los varones, las diferencias en nuestra población de vacunados no llegaron a ser significativas.

En cuanto a la evolución del **diagnóstico** de nuestros pacientes, en este caso creemos que es mayor la influencia de modificaciones en la indicación de la inmunoterapia (y de administrarla en nuestra unidad) que de razones epidemiológicas de mayor escenario. En el segundo grupo observamos menor proporción de pacientes asmáticos coincidiendo con la epidemiología de la demanda, pero también debido a un desplazamiento hacia la indicación de vacunar patología menos grave (v.g. rinoconjuntivitis). Por este mismo motivo la gravedad de los pacientes asmáticos del segundo grupo es también menor. Pero, además de estos factores, en nuestra unidad hemos optado por vacunar nosotros todos los pacientes con anafilaxia por himenópteros, por el teórico mayor riesgo de reacciones adversas que se recogía en algunos estudios, lo que reduce la proporción de asmáticos en el segundo grupo.

Hay que añadir aquí que la hiperreactividad bronquial medida en los dos grupos no difiere significativamente (con 28 de 29 test positivos en el primer grupo y 13 positivos de 16 realizados en el segundo).

Las **sensibilizaciones**, al margen de su asociación con la edad, se han modificado en el segundo grupo de manera llamativa. Además, parten de algunas diferencias respecto a lo que ocurre en nuestra comunidad, y que podrían deberse a características propias de la exposición de los pacientes del Área 6 de la CAM. El ejemplo paradigmático es el de las cupresáceas. Aunque hay algunas diferencias dependiendo del diagnóstico de los pacientes, tomando como referencia el asma (que es el colectivo más numeroso en la población que hemos estudiado) vemos que se estima para la CAM (141) una incidencia de sensibilización a cupresáceas en el 2005 del 24,7%, mientras que en nuestro segundo grupo ha llegado al 41,7%, con un espectacular incremento desde el 28,7% que ya tenían los asmáticos del primer grupo. En el caso de pacientes vacunados con el diagnóstico de rinoconjuntivitis, en el segundo grupo la sensibilización a arizónica llega al 76,1%. El polen de cupresáceas es, junto con el de plátano de jardín, el que

más se ha incrementado en los últimos años en el aire de nuestra comunidad (<http://www.madrid.org/cs/>), llegando al primer puesto en cuanto a cantidades de pólenes en el aire en la zona noroeste de la comunidad; en relación con el reciente y masivo uso ornamental de esta conífera (142).

La frecuencia de sensibilización a otros pólenes se ha reducido básicamente por el efecto estadístico del incremento de sensibilizados a Cupressus. Aunque la tendencia actual es vacunar pacientes menos polisensibilizados y con mezclas de alérgenos menos complejas, el grado de polisensibilidad en los dos grupos no ha sido diferente. Podemos decir aquí, que en este período de 12 años, no se ha modificado prácticamente la batería de pruebas diagnosticas para identificar los pólenes a los que son sensibles nuestros pacientes.

También destaca en nuestra población el incremento de sensibilizaciones a epitelio de perro entre los dos grupos, coincidiendo con lo ocurrido en la CAM (143). El número de sensibilizados a perro en la CAM en el 2005 llega al 26,7%; la cifra más alta de todas las comunidades. En nuestra población de pacientes vacunados hemos pasado del 9,0% al 15,1% en la sensibilización a epitelio de perro, pero hay que recordar que el epitelio de perro es un antígeno teóricamente evitable y la indicación de la IT es proporcionalmente menos frecuente que lo esperable por el nivel de exposición y sensibilización a este alérgeno.

El porcentaje de pacientes sensibilizados a olivo, ácaros y epitelio de gato no se ha modificado en los dos grupos que hemos analizado y su incidencia coincide con la que exhibe la demanda alérgica de la CAM.

Como se ha mencionado, gran parte de la incidencia especial de sensibilizaciones en nuestros enfermos podría depender de su peculiar **exposición**, cuando la comparamos con otras regiones de España o áreas de la misma comunidad. Mientras que a nivel nacional el 30,7% de los pacientes alérgicos vive en casas unifamiliares, en nuestro Área esa cifra llega al 54,6% y hay que destacar que no se trata de viviendas rurales. Se trata

mayoritariamente de viviendas adosadas o independientes bastante nuevas, con buena calidad en la construcción, con escasa humedad, pequeños jardines rodeados de arizónicas y presencia muy habitual de mascotas. Mientras que los pacientes en España refieren humedad en el 18,3% de sus viviendas, en nuestra población sólo el 9,7%. Un 13,4% de viviendas tendrían algún suelo enmoquetado. El 27,4% de los pacientes se expone habitualmente a perro y el 12,3% a gato. De este modo podemos deducir que el tipo de vivienda y exposición de nuestros enfermos podría condicionar su escasa frecuencia de sensibilización a ácaros, su elevada frecuencia de sensibilización a epitelios de gato y perro, probablemente himenópteros (véspidos), y su elevadísima sensibilización a arizónica. Aunque se ha incrementado la proporción de pacientes que viven en casas unifamiliares en los últimos años, no alcanza cifras estadísticamente significativas.

El 6% de nuestros pacientes es inmigrante sin cambios en los dos períodos y con cifras muy similares a la demanda nacional del 2005. Estos inmigrantes son principalmente de origen magrebí o iberoamericano y resulta llamativa la frecuencia tan alta de sensibilización a ácaros (38,2% frente al 11,4 del resto de pacientes), que podría estar en relación con su exposición previa en los países de origen o en relación con las características de sus domicilios en Madrid; pero también asociado a su exposición laboral, ya que este colectivo está formado mayoritariamente por empleadas de hogar. La sensibilización a ácaros alcanza el 27,3% en los pacientes que refieren síntomas en el ambiente laboral (12,1% en el resto). La misma explicación puede argumentarse para la elevada sensibilización a epitelio de perro que refiere el colectivo con exposición ocupacional, que es del 30,3%, frente al 11% de los que no refieren exposición laboral. Esto concuerda con el hecho de que hasta el 38,2% de enfermos inmigrantes refiere exposición ocupacional, mientras que esta exposición es expresada únicamente por el 3,7% de población no inmigrante.

Ni los pacientes inmigrantes ni los que refieren exposición ocupacional tienen mayor grado de polisensibilización, como la hemos definido, que el resto de enfermos en nuestros dos grupos.

La mediana del **número de dosis** recibidas en la unidad por cada paciente (son distribuciones no normales) fue de 18 dosis para el primer grupo y 12 para el segundo. Esto se justifica, en parte, por el interés de los que trabajamos en la Unidad de Inmunoterapia de reducir en lo posible ese número y el número de visitas de los enfermos. Por otro lado se ha promovido el empleo de pautas de iniciación más breves y se ha reducido el número de dosis de mantenimiento administradas por nosotros en el segundo grupo. En la segunda etapa, ya con la experiencia del primer estudio, han sido muchos los pacientes a los que se ha administrado un número muy pequeño de dosis para “ajustar” pautas convencionales que hubieran tenido algún problema en atención primaria hasta remitirles de nuevo para continuar su IT en los centros de salud. También debemos reseñar que, como es lógico, han recibido más dosis en nuestra unidad los pacientes que han presentado reacciones sistémicas (mediana de 23 para las RIS y 21,5 para las RTS) respecto a aquellos que no las han presentado (mediana de 13) y, como hemos visto, ha habido más reacciones sistémicas en el primer grupo.

Refiriéndonos ya a datos analizados de la tabla de **extractos y dosis**, la primera diferencia que destacamos es el empleo de más fabricantes en el segundo período como corresponde a la mayor oferta de extractos alergénicos en España en los últimos años. En cualquier caso, los nuevos extractos tuvieron una estandarización similar y acorde a las GPCs.

Se ha reducido en la segunda fase, y de forma muy importante, el empleo de extractos modificados químicamente. Esto podría explicarse por el empleo, en las nuevas pautas, de extractos depot exclusivamente. También puede argumentarse la tendencia de muchas compañías farmacéuticas a potenciar la mejora en la estandarización de extractos alergénicos no modificados químicamente (y a los alergólogos de prescribirlos), a pesar de

que los alergoides han demostrado mayor seguridad en algunos estudios (que no mayor eficacia).

Los cambios principales que se han producido en la **composición** de los extractos que empleamos en nuestra unidad, y que nosotros mismos prescribimos, son el incremento de extractos de himenópteros y de pólenes con arizónica en su composición. Además de las razones epidemiológicas ya comentadas, debemos añadir aquí que decidimos administrar, a priori, todos los extractos de himenópteros en nuestra unidad por la impresión de que estos extractos tenían mayor riesgo de reacciones adversas debido, probablemente, a la experiencia previa de iniciaciones rápidas de himenópteros con ingreso hospitalario. No obstante, el estudio presente rechaza esta mayor incidencia, de manera que, con pautas convencionales (todas nuestras iniciaciones de himenópteros se han administrado de forma convencional), las vacunas de himenópteros (véspidos por lo menos) podrían administrarse en atención primaria con las mismas premisas de seguridad y procedimientos que un ácaro o un polen.

Hemos administrado dosis de inmunoterapia en jornadas de mañana y tarde y en todos los periodos del año, pero a lo largo del tiempo hemos ido incrementando el número de dosis coestacionales, de acuerdo a la prescripción más frecuente de pautas perennes con extractos depot; al mayor número de vacunas de himenópteros que no siguen ninguna estacionalidad; y a las de arizónica, cuyo pico estacional no es en primavera. Por otro lado ya habíamos comprobado que las dosis coestacionales, que reducimos en el periodo sintomático, no incrementaban el riesgo de reacciones adversas.

En el segundo periodo hubo más enfermeras administradoras, pero ya demostramos con los datos de las primeras dosis que no tenían relación con la incidencia de reacciones adversas (o con el celo para registrarlas en el ordenador), pero el dato del administrador de cada dosis sigue siendo obligatorio en nuestra Unidad.

A pesar de haber administrado más iniciaciones en el segundo grupo, hemos inyectado significativamente más dosis de los viales más concentrados, lo que se corresponde con las nuevas **pautas** de iniciación que reducen el número de dosis (y especialmente de visitas) sobre todo evitando las inyecciones de menor concentración. Son cada vez más los autores (sobre todo en España) con experiencia en pautas agrupadas (50;75;111;112) que recomiendan evitar las primeras dosis de baja concentración, porque las dosis muy pequeñas tendrían más tendencia a “reactivar” al sistema inmune que a inducir tolerancia. De cualquier manera, nuestro trabajo también demuestra que evitar esas primeras dosis no incrementa el número de reacciones adversas, al menos con neumoaérgenos.

Aunque no se demostrará asociación significativa entre las reacciones sistémicas y las fechas de administración de las vacunas, sí podemos comentar que en el segundo grupo de enfermos administramos proporcionalmente más dosis en el último trimestre del año. Cinco de las 8 RIS producidas por los extractos de ácaros se produjeron en el tercer trimestre del año, pero son pocos eventos para darle significación. Con otros alérgenos no hubo ese agrupamiento de RS.

Reacciones adversas

El 17% de los **primeros 277 pacientes** presentó al menos una **RIS** (considerando solo las reacciones de grados 2 y 3), y hasta el 19,9% presentó alguna RTS. No se registraron reacciones de grado 4. En estudios con pautas y metodología similares al nuestro la incidencia de RS (inmediatas y tardías) es menor que la que encontramos nosotros en esta etapa (36,6% de enfermos y 2,53% de las dosis) (74;83;144). Este hecho podría deberse, entre otros factores, a que en nuestra primera serie se incluyen muchas vacunas de hongos que han demostrado, especialmente en niños, ser peor toleradas (60;145). Y, por otro lado, es posible que la gravedad del asma en nuestros

pacientes asmáticos fuera globalmente mayor que la de otros trabajos. El empleo de dosis máximas con algunos extractos, en los que no están definidas las dosis óptimas ajustadas al paciente, también podría haber colaborado a la presencia de mayor número de RS (1). No obstante el porcentaje de pacientes que presentaron alguna RS concuerda con la revisión de Abramson et al (12) o el más reciente estudio multicéntrico de Winther (116). En este último trabajo se emplean los mismos procedimientos de seguridad que nosotros y extractos con estandarización similar; pero, al tratarse de pacientes daneses, la composición de algunos extractos y la exposición de los enfermos son algo diferentes. Coincide con nosotros también en la seguridad de los extractos de himenópteros (avispa).

Ninguna de las RS atendidas por nosotros ni las presentadas de forma tardía por los pacientes fue grave, respondiendo todas a tratamiento convencional por lo que consideramos que en estos pacientes, con los procedimientos empleados en nuestra unidad, la IT fue segura.

En el **segundo grupo de 291 enfermos** únicamente 19 de las 4229 dosis provocaron RIS en 13 sujetos, lo que supone el 0,5% de las dosis en el 4,5% de los pacientes. En esta fase también hubo 17 pacientes (5,8%) que presentaron un total de 24 RTS (0,6% de las dosis) y no hubo ningún enfermo que tuviera los dos tipos de reacción sistémica. Estas cifras sí son similares a las de otros estudios publicados (74;75;112;131) con extractos parecidos.

En el caso de las RIS se ha reducido enormemente su número (de 78 a 19), y solo hubo una de grado 3 en el segundo grupo de pacientes.

Son varios los factores que pueden explicar parte de este descenso. Desde el punto de vista de los pacientes han habido cambios en los últimos años que podrían explicar cierta reducción de reacciones sistémicas, especialmente las inmediatas (menos asmáticos y menos graves, menos alérgicos a hongos...). No obstante, el análisis multivariable ajusta estos aspectos y nos hace pensar que otra parte de la reducción, como veremos más adelante, se debe a nuestros ajustes de los procedimientos de seguridad.

Las **RTS** han supuesto el 46% de todas las reacciones sistémicas objetivables en consonancia con otros autores (113;146). Pero queremos destacar que de las 67 RTS del primer grupo (11 cutáneas y 56 respiratorias - mayoritariamente asma) hemos pasado a 7 y 17 respectivamente, lo que significa que únicamente hemos reducido las reacciones tardías respiratorias (rinoconjuntivitis y, sobre todo, broncoespasmo). Es posible que estas RTS respiratorias sean las que más se pueden reducir estabilizando a los pacientes asmáticos al menos una semana. Esto tendría especial trascendencia en los enfermos sensibilizados a antígenos perennes y, muy especialmente en aquellos con exposición ocupacional, que pueden sumar al antígeno inyectado en la UIT una exposición ambiental en las horas previas o posteriores. Podríamos tener la precaución de que los pacientes con reacciones tardías sistémicas evitaren ciertas exposiciones en las horas próximas; como es recomendación de las guías que se evite, por ejemplo, el ejercicio después de una dosis.

Otros factores que justificarían parte del descenso en las reacciones dependerían de las características del extracto hiposensibilizante. Múltiples revisiones sobre reacciones sistémicas (mortales o no), como ya comentamos, han achacado descensos en la incidencia de reacciones, entre otros factores, a la mejora en la estandarización de los extractos de los últimos años, factor que no hemos podido controlar en nuestro trabajo ya que no se han comparado extractos de diferente estandarización y se carece de grupo control.

En la segunda etapa hemos comprobado cómo las nuevas pautas agrupadas (*rush*, *cluster 3-3-2-2* y *cluster 2-2-2*) no incrementan el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Es más, en nuestros pacientes producen menos reacciones locales inmediatas y menos tardías sistémicas. Esto, unido a su mayor comodidad y economía de visitas para el paciente, hace de este tipo de pautas una alternativa muy ventajosa respecto a las actuales iniciaciones convencionales. Parece que la pauta *rush* de 2 dosis en una visita

sería la ideal para los alergoides; y la 2-2-2 con 3 visitas y 2 inyecciones en cada una la más adecuada para los extractos depot.

Las reacciones locales, por otro lado muy escasas, se han recogido en este estudio con la finalidad única de estudiar si pueden o no “avisar” de una posible reacción sistémica por lo que no se describen pormenorizadamente. Pero recordamos ahora que no ha habido diferencias en cuanto a su incidencia entre los dos periodos de análisis.

Recogiendo como reacción adversa el desarrollo, tras una dosis, de una caída asintomática del PEF, tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos, a pesar de que en el primer grupo hubo más pacientes “inestables”. Hubo caídas de PEF (pacientes inestables) en el 30,3% de los asmáticos en el primer grupo; y solo en el 16,6% de los asmáticos del segundo, de acuerdo al celo para que los asmáticos que fueran a vacunarse acudieran a la unidad perfectamente tratados y estables.

Factores de Riesgo de las Reacciones Inmediatas Sistémicas

Hemos detectado como factores de riesgo independientes e inherentes al paciente para las RIS, algunos coincidiendo con otros autores, el ser mujer (106;110), ser “inestable” o estar sensibilizado a hongos (102;118) o malezas.

En nuestros pacientes encontramos asociación significativa entre el **sexo** y la gravedad del asma de modo que 2/3 de los pacientes con asma más grave eran mujeres. Vemos también como el análisis multivariable aplicado a los asmáticos reduce, pero no llega a eliminar la fuerza del factor sexo en el incremento de probabilidad de una RIS. Por el contrario, encontramos significativamente más varones sensibilizados a hongos, que desviarían el riesgo hacia los varones. De este modo parece que las mujeres tienen, al menos en nuestra población, un mayor riesgo intrínseco de padecer reacciones inmediatas sistémicas.

El mayor riesgo de RIS en los pacientes **sensibilizados a hongos y malezas** podría estar relacionado con las mayores dificultades de estandarización de los extractos que se emplean para vacunarles; o con las dificultades para predecir la exposición de los pacientes mientras se están vacunando. Recordemos que la asociación de las RIS se ha establecido con la sensibilización del paciente y no con la composición de los extractos. Hemos encontrado mayor “inestabilidad” en los alérgicos a hongos, aunque no en los sensibilizados a malezas, que en cambio, tienen significativamente mas frecuencia de asma.

De acuerdo con otros autores, el diagnóstico no resultó ser un FR; pero, como era de esperar, en el grupo de asmáticos se añade la mayor **gravedad del asma** a los factores de riesgo generales para presentar una RIS.

Curiosamente, sobre todo en los asmáticos de nuestra población, la sensibilización al olivo resulto ser un factor protector. La única asociación que podría justificarlo en parte es que los pacientes sensibilizados a olivo fueron significativamente menos inestables, tal vez por su polinización más previsible; y esto a pesar de que en los alérgicos a olivo hubo mayor porcentaje (81,6%) de asmáticos que en los que no eran sensibles a olea (72,5%).

La relación entre el **número de dosis** y la presentación de RIS en un enfermo es más consecuencia que causa, ya que los pacientes con reacciones adversas, bien en nuestra unidad o en atención primaria, han necesitado más inyecciones para “reajustar” sus pautas.

Consecuentemente también hemos administrado más dosis en nuestra unidad a los pacientes inestables, hayan tenido o no reacciones sistémicas.

Estos factores de riesgo, que el paciente no puede evitar, nos sirven para informarle y conocer su diferente riesgo a priori. Debemos añadirlos a la

ecuación riesgo-beneficio de la misma indicación de la inmunoterapia, y a la decisión de dónde administrarla.

Cuando empleamos las dosis como unidad estadística también aparecen el sexo y la sensibilización a hongos como factores de riesgo para la presencia de RIS, y congruentemente la gravedad del asma en los pacientes asmáticos, lo que da solidez a los modelos estadísticos.

Pero además, en el conjunto de todos los pacientes, como ocurría en el primer estudio (73;136), aparece la **edad** como nuevo FR, de tal modo que las dosis administradas a mayores de 10 años tendrían dos veces más probabilidad de provocar una RIS que en menores de esa edad. La ventaja de estos últimos podría añadirse a los argumentos para un inicio precoz de la inmunoterapia. Este resultado podría tener cierto sesgo debido a que entre nuestros pacientes ha habido asociación significativa entre el sexo y la edad, de modo que las mujeres fueron significativamente mayores que los varones. De hecho, prácticamente son idénticos los modelos de regresión logística multivariable cuando forzamos, con los datos de las dosis, a introducir la variable sexo en lugar de la edad.

En este punto destacamos los otros dos factores de riesgo detectados en el estudio multivariable para la presencia de RIS en **cada dosis** individual, y que pueden aplicarse a todos los pacientes sean o no asmáticos: **1)** La presencia en la dosis previa de una caída del PEF; y **2)** la presencia de otra RIS también en la dosis anterior. En la literatura revisada no hemos encontrado ningún estudio que realmente justifique la monitorización del PEF antes y después de cada dosis, aunque se recomienda por varias guías especialmente en los pacientes asmáticos. Esta medida consume tiempo de enfermería y del paciente; y, con la excepción de la GPC austral (20), tampoco las guías nos dicen que hacer con esos registros (sí con la caída del basal antes de administrar la dosis).

Las caídas del PEF respecto al basal o medio no han resultado útiles como predictores de una posible reacción sistémica, lo que podemos achacar

a varias razones. En primer lugar los medidores de PEF empleados han sido variados: unos propios de algunos pacientes y otros (varios) electrónicos, de los que hemos dispuesto, al menos 4 diferentes, en este periodo de 12 años. Las variaciones del PEF respecto al basal (mejor o medio) han sido calculadas a posteriori por la aplicación informática que empleamos. En los niños no se ha tenido en cuenta que su mejor PEF pudiera incrementarse de forma muy importante con el crecimiento, incluso en plazos de pocos meses. Y, por ello, muchos valores calculados de caídas del PEF basal, al cerrarse la base de datos, se han adjudicado por la simple mejora de algún PEF posterior (bien por el tratamiento o simplemente por crecer). Hemos de decir que siempre que ha habido una caída del PEF basal antes de una dosis se ha realizado una espirometría completa aplazando la dosis (y estabilizando al paciente una semana) en caso de confirmarse la obstrucción bronquial. De este modo, aunque un PEF bajo antes de la dosis pudiera ser factor de riesgo, no hemos podido comprobarlo al haber modificado la pauta en presencia de broncoespasmo de acuerdo con las GPCs y al carecer de “controles” a este respecto. Sí nos ha permitido comprobar que los polínicos tienen peores PEF basales en el segundo trimestre del año y los alérgicos a hongos en el tercero.

No ocurre lo mismo con la variación del PEF que pudiera provocar una dosis; esto es, la caída del PEF (recogida solo si fuera mayor o igual del 15%) entre el valor antes de una inyección y a los 30 minutos. En este caso sí se empleó el mismo medidor y no influyen prácticamente otros factores que no sean la dosis administrada. Si acompañando a la caída del PEF se hubieran producido síntomas, el dato se hubiese recogido como RIS y tratado como tal, ajustando la dosis posterior de acuerdo a las recomendaciones de las guías. Estas caídas asintomáticas del PEF nos han parecido de enorme utilidad, especialmente en niños o pacientes que no perciben adecuadamente síntomas leves, porque, como se comenta más adelante, han demostrado avisar de las reacciones sistémicas. Esta tesis demuestra que una caída del PEF mayor del 15% incrementa 2,4 veces la probabilidad de una reacción sistémica en la dosis siguiente. En el segundo grupo de pacientes aplicamos

una reducción de la dosis siguiente (usualmente un 25%) al registrar una caída del PEF porque resultó ser un factor de riesgo modificable; y hemos comprobado con las dosis de la segunda etapa que de esa forma no se han producido RIS. Esta información puede resultar de gran interés para aquellos que administran las dosis, especialmente en los centros de atención primaria.

La aplicación que empleamos para recogida de datos de seguridad, en la actualidad, además de avisar para la dosis siguiente, pone la marca “inestable” a aquel paciente que haya tenido alguna caída del PEF de modo visible para la enfermera administradora, lo que facilita una supervisión más exhaustiva de estos enfermos.

La RIS en una dosis aumenta la probabilidad de otra RIS en la siguiente inyección, casi 8 veces, a pesar de seguir las recomendaciones de las GPCs en ambas fases del estudio. Esta información, también trascendente para el administrador, nos hace pensar que todo paciente que tenga una RIS debería continuar su vacunación en una UIT para controlarle exhaustivamente, programar y administrar el ajuste de dosis, y, si es preciso, realizar una reevaluación de la indicación de la IT. Tal vez las recomendaciones para reducir la dosis siguiente a una RIS deban modificarse y ser más conservadoras, aunque se necesitan más estudios para encontrar las mejores pautas de ajuste.

Factores de Riesgo de las Reacciones Tardías Sistémicas

Como en el caso de las RIS, también el **número de dosis** que ha recibido el paciente en nuestra UIT se asocia con la probabilidad de que tenga una RTS, y se explicaría igualmente por las “dosis de ajuste”, por lo que no introdujimos esta variable en los modelos logísticos. De cualquier manera estos datos animan a reducir en lo posible el número de inyecciones en cualquier pauta que queramos emplear.

La **exposición ocupacional**, que ha resultado ser el único factor de riesgo de RTS que podríamos conocer a priori del paciente, podría ser potencialmente evitable. Incrementa cerca de tres veces y media la probabilidad de una RTS, por lo que podría resultar útil recomendar cierta evitación ambiental durante la administración de extractos, con especial trascendencia para el paciente asmático. No hemos encontrado en la literatura revisada mención a esta asociación, pero en el trabajo sobre pautas *cluster* de Fernández Távora (112), 5 de las 6 últimas RTS que se describen se presentaron en pacientes vacunados con epitelio de caballo que es un alérgeno típicamente ocupacional.

En el análisis de las dosis, se repite la exposición ocupacional como FR; pero, tanto en las dosis de todos los pacientes como en las administradas a pacientes asmáticos, aparecen otros factores que ya detectamos en la primera fase del estudio: Los viales menos concentrados (al contrario que en las RIS de la primera fase) y la presencia de otra reacción tardía en la dosis previa, RTL o RTS.

Los **viales menos concentrados**, lógicamente en las iniciaciones, se administran en las primeras fases de la IT, por lo que la mayoría de RTS se producen en las primeras semanas o meses desde que se comienza la vacunación. Aunque tienden a repetirse menos que las reacciones inmediatas, los ajustes de pauta que recomiendan las GPCs actuales después de una RTS no parecen suficientes. Estamos de acuerdo con otros autores (112;147;148) en que las pautas de iniciación que eviten las dosis más bajas no tienen por qué provocar un aumento de RIS; en cambio, podrían provocar menos RTS.

El otro FR detectado para las RTS contradice múltiples artículos publicados (149;150). Las Guías actuales tampoco reconocen el valor predictivo de las reacciones locales. Pero, en las dosis administradas en nuestra UIT, las **RTL** han incrementado 3,6 veces en todos los pacientes, y 4,3 veces en los asmáticos, la probabilidad de una RTS en la siguiente dosis.

Este dato tiene interés para los administradores de extractos, pero fundamentalmente para el paciente, ya que éste es el que padece las reacciones tardías fuera de los centros sanitarios más allá de los periodos de observación. Al margen de posibles ajustes de pauta, deberemos informar al paciente de estos riesgos y del manejo de esas posibles reacciones y su tratamiento adecuado, mejor, además, con recomendaciones escritas.

Modificaciones de los Procedimientos de Seguridad

Esta última parte de la discusión se centra en las modificaciones de los procedimientos que introdujimos en 1999 después del primer análisis.

La variable “**grupo**” incluida en el estudio multivariable inicial, y que reduce el riesgo tanto de RIS como de RTS (si se pertenece a la segunda fase del estudio) podría estar reflejando aspectos como las variaciones de población que no hemos medido, o la mejora en la estandarización y calidad de los extractos alérgicos.

Pero también podría ser la variable que resume los efectos del **aprendizaje** de los miembros de la UIT por la experiencia acumulada administrando vacunas; es decir, además de los procedimientos concretos modificados, la mejora impalpable y difícil de cuantificar en el trato y manejo de enfermos que acuden a una UIT cada vez más experimentada.

No obstante, nos interesa analizar si los procedimientos concretos modificados a raíz del primer estudio tienen utilidad para reducir la incidencia (y gravedad) de las reacciones sistémicas por inmunoterapia alérgico-específica, ya que podrían derivarse recomendaciones para otros centros que administran extractos, especialmente en atención primaria.

Estabilización del Asma sintomática al menos una semana retrasando la dosis prevista.

La estabilización de los pacientes durante una semana, más que los 3 días que recomiendan las GPCs, puede explicar parte de la reducción observada en el número de RIS y también de RTS respiratorias, porque reduce la gravedad clínica del asma en el momento en el que el paciente recibe la dosis. Serían necesarios más estudios, especialmente con marcadores de la inflamación, para aseverar que la inflamación de la vía aérea, que puede reducirse con tratamiento “estabilizador”, incrementa el riesgo de reacciones por la IT.

En la segunda fase se han reducido a la mitad (del 31,3 al 16,6%) el número de asmáticos inestables (con caídas del PEF provocadas por alguna dosis), sobre todo entre los asmáticos más graves. Y, en esta segunda fase además, el número de pacientes asmáticos inestables que tuvo una RIS se redujo a la cuarta parte, también más en el grupo de los asmáticos más graves. En el primer grupo de enfermos el 16,9% de los asmáticos tuvo una RIS y en el segundo grupo solo el 5,9%, ninguna entre los diagnosticados de asma moderado.

También la “estabilización” podría ser parte del factor de aprendizaje de la UIT de una fase a otra.

De otra parte, en algunos pacientes con exposición persistente a sus alérgenos, especialmente expuestos ocupacionales, pueden ser indistinguibles (o superponerse) las RTS y una exacerbación natural. Ambos componentes se reducirían drásticamente con un control estrecho del tratamiento antiasmático desde la misma UIT, como hemos hecho nosotros.

El 43% de los expuestos ocupacionales en el primer grupo tuvo alguna RTS, mientras que en el segundo grupo esa incidencia fue solo del 10%.

Modificar la Pauta de administración reduciendo la dosis en el caso de caída asintomática del PEF => 15% en la dosis previa.

La incidencia en las dos fases de caídas del PEF asociadas a una dosis ha sido la misma, pero en la segunda etapa ya no es FR. Después de la caída del PEF en 124 dosis del primer grupo hubo 8 RIS, mientras que tras 88 caídas en la segunda no hubo ninguna RIS ($p = 0,012$). Vemos que se han producido variaciones del PEF no solo en los asmáticos; y cómo la caída del PEF ha sido factor de riesgo para todos los diagnósticos. Así, esta monitorización se justificaría en todas las dosis de todos los pacientes; y esta recomendación debe extenderse a todos los centros donde se administran vacunas alérgicas. Recordamos que la guía OMS (1) recomienda la monitorización del PEF sólo en los pacientes con asma.

Modificar la pauta reduciendo la dosis en caso de Reacción Tardía Local.

Con una pequeña reducción (usualmente entre el 25 y 50%) de la dosis subsiguiente a una RTL, o fraccionándola entre dos extremidades para que no se produzca, no se ha modificado significativamente el hecho de que se produzcan, o no, las RTS después; tanto cutáneas como respiratorias. En el primer grupo hay 3 RTS tras 75 RTL ($p = 0,026$) y en el segundo grupo de dosis son 2 RTS tras 48 ($p = 0,001$). Es posible que el ajuste de pauta no deba hacerse reduciendo la dosis como hemos hecho y recomiendan las guías. En este caso, o en el caso de otra RTS previa, podría plantearse la utilidad de la premedicación (como tratamiento profiláctico de una posible reacción sistémica tardía) con antihistamínicos, betaestimulantes o incluso esteroides. Se necesitan, en cualquier caso, estudios prospectivos, y seguramente multicéntricos, para seleccionar los casos y situaciones en que pudiera ser beneficiosa esta recomendación. Actualmente no se recomienda de forma generalizada la premedicación en las GPCs.

Empleo de pautas agrupadas (*rush* y *cluster*).

Respecto a las dosis de iniciación convencional, las administradas en las pautas agrupadas que hemos empleado en este estudio son igual de seguras. En nuestros pacientes la pauta *rush* ha resultado más segura (aunque solo la hemos empleado en 13 pacientes), y la *cluster* 3-3-2-2 la menos. Aunque sin llegar a la significación estadística para una $p < 0,05$, hemos visto una reducción en el número de RIL y RTS con las iniciaciones rápidas, con una significación que sí alcanza un nivel de $p < 0,1$. Esto, junto con la reducción en el número de dosis y visitas, que mejora enormemente la comodidad y los costes para el paciente, hace recomendable el empleo de estas pautas de forma rutinaria. Creemos que las pautas *rush* serían las recomendables para los alergoides, mientras que las *cluster*, específicamente la 2-2-2, serían las ideales para el resto de extractos. En cualquier caso parecen necesarios aún más estudios, y con más extractos alérgicos, para llegar a la mejor pauta.

En definitiva, creemos que el conocimiento de los factores de riesgo para la presentación de reacciones adversas producidas por las vacunas alérgicas que administramos debe ser una prioridad para todos los servicios de alergia dentro de Unidades de Inmunoterapia especializadas. La UIT es una herramienta que permite un aprendizaje muy útil para reducir la incidencia de reacciones adversas por inmunoterapia y puede extender las recomendaciones generadas a los centros de atención primaria dentro de proyectos de calidad y continuidad en la asistencia.



Conclusiones

1. La población vacunada ha cambiado significativamente en los últimos años. Parte de estos cambios coinciden con los observados en la demanda alergológica nacional: los pacientes son, ahora, mayores, con menos asma, y éste es menos grave. En cambio, en nuestros pacientes, no existe el predominio de mujeres que se aprecia en la demanda alergológica.
2. Se ha modificado la sensibilización de los pacientes que vacunamos durante el período de estudio de modo que han disminuido significativamente los alérgicos a gramíneas, malezas, árboles y hongos. Por otro lado se han incrementado, como ocurre con la demanda nacional, los pacientes sensibilizados a himenópteros y epitelio de perro; pero muy especialmente los sensibilizados a *cupressus arizonica*.
3. No se han producido, entre estos dos períodos de seis años, variaciones en el tipo de vivienda ni en el porcentaje de población inmigrante, pero se ha reducido la frecuencia referida por los pacientes de exposición ocupacional.
4. En la segunda etapa del estudio se ha reducido de forma muy importante el número de reacciones sistémicas producidas por la inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica. Ninguna de las reacciones sistémicas amenazó la vida del paciente, por lo que la inmunoterapia puede considerarse segura si es administrada con los procedimientos de seguridad recomendados por las guías de práctica clínica actuales.

5. Los pacientes vacunados tienen un riesgo incrementado de sufrir reacciones inmediatas sistémicas si son mujeres y están sensibilizados a hongos o malezas. También tienen más riesgo, independientemente del diagnóstico o la sensibilización, aquellos que han presentado alguna caída del PEF de más del 15% en alguna dosis. En el grupo de pacientes asmáticos, además, tienen más riesgo de reacción inmediata sistémica los que padecen un asma más grave.
6. Los pacientes con exposición antigénica ocupacional tienen más riesgo de sufrir reacciones tardías sistémicas.
7. Desde el punto de vista de las dosis, tienen más riesgo de provocar reacción inmediata sistémica las dosis posteriores a aquellas que hubieran provocado otra reacción inmediata sistémica, a pesar de seguir las recomendaciones de la OMS; y la siguiente a una caída asintomática del PEF mayor del 15%. Al margen de lo anterior, tienen más riesgo de RIS las dosis administradas a mayores de 10 años. En las dosis administradas al grupo de pacientes asmáticos los factores de riesgo de cada dosis son los mismos, pero se añade la mayor gravedad del asma. Por otro lado, las reacciones inmediatas locales no predicen la aparición de RIS.
8. Desde el punto de vista de cada inyección, tienen mayor probabilidad de provocar reacciones sistémicas tardías las dosis más bajas y las posteriores a una reacción tardía local o tardía sistémica, independientemente de si el paciente es asmático o no.
9. Las pautas de iniciación rápida empleadas no tienen mayor riesgo de reacción sistémica que las pautas convencionales. La pauta *rush* con alergoides, y la *cluster 2-2-2* con extractos depot han resultado ser las iniciaciones rápidas más seguras. Esto,

unido a su mayor comodidad y menores costes para el paciente, hace que sean las iniciaciones de elección para ese tipo de extractos.

10. Las vacunas de himenópteros administradas con pautas convencionales no tienen más riesgo de provocar reacciones sistémicas que las de cualquier otra composición.
11. La medición del PEF antes y después de cada dosis ha demostrado utilidad para reducir el número de reacciones inmediatas sistémicas en nuestros pacientes. La reducción de la dosis posterior a la que produjo una caída del PEF mayor o igual del 15% es una medida muy sencilla que reduce el número de reacciones inmediatas sistémicas, y justifica la realización del PEF antes y después de cada dosis en todos los centros donde se administren vacunas con alérgenos. Estaría indicado en todos los pacientes, y no solo en los asmáticos.
12. Las reacciones sistémicas tienden a repetirse en el mismo paciente a pesar de ajustar las pautas de acuerdo con las guías actuales, por lo que en caso de producirse, podría ser conveniente continuar la vacunación del paciente en una Unidad de Inmunoterapia especializada hasta normalizar su riesgo.



Bibliografía

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
2. Alvarez-Cuesta E., Boquete París M., Cadahía A. En: SEAIC (Eds.). Normativa sobre inmunoterapia en las enfermedades alérgicas. Madrid, Ed. Saned, III-XXV. 1990.
3. Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:7-35.
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20.
5. Bostock J. Case of periodical affection of the eyes and chest. *Med Chir Trans* 1819;10:161.
6. Blacley CH. Experimental resresearches on the causes and nature of catarrus aestivus. Balliere Tindall and Cox, London 1873.
7. Curtis HH. The immunizingeure of hay fever. *Med News* 1900;77:16.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572.
9. Levine P, Coca A. Studies in hypersensitiveness. *J Immunol* 1926;11:411.
10. Levine P, Coca A. A quantitative study of the interactions of atopic reagins and atopia. *J Immunol* 1926;11:449.
11. Cooke RA. The treatment of hay fever by active immunization. *Laryngoscope* 1915;25:108.

Bibliografía

12. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001186.
14. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
15. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989;44:369-79.
16. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:36-46.
17. Position paper on allergen immunotherapy. Report of a BSACI working party. January-October 1992. *Clin Exp Allergy* 1993;23(Suppl 3):1-44.
18. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. AAAI Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:811-2.
19. Good allergy practice--standards of care for providers and purchasers of allergy services within the National Health Service. Royal College of Physicians and Royal College of Pathologists. *Clin Exp Allergy* 1995;25:586-95.
20. Specific allergen immunotherapy for asthma. A position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. *Med J Aust* 1997;167:540-4.
21. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.
22. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.

23. Rolland J, O'Hehir R. Immunotherapy of allergy: anergy, deletion, and immune deviation. *Curr Opin Immunol* 1998;10:640-5.
24. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013-23.
25. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van OL. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-65.
26. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
27. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1198-208.
28. Hakansson L, Heinrich C, Rak S, Venge P. Activation of B-lymphocytes during pollen season. Effect of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:791-8.
29. Daeron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest* 1995;95:577-85.
30. Malbec O, Fong DC, Turner M, Tybulewicz VL, Cambier JC, Fridman WH, et al. Fc epsilon receptor I-associated lyn-dependent phosphorylation of Fc gamma receptor IIB during negative regulation of mast cell activation. *J Immunol* 1998;160:1647-58.
31. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
32. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, Marinkovich V, DeKruyff RH, Umetsu DT. The kinetics of change in cytokine production by CD4 T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:468-75.

33. Francis JN, Jacobson MR, Lloyd CM, Sabroe I, Durham SR, Till SJ. CXCR1+CD4+ T cells in human allergic disease. *J Immunol* 2004;172:268-73.
34. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Genes of tolerance. *Allergy* 2004;59:897-913.
35. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1209-19.
36. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001;2:725-31.
37. Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:73-82.
38. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van RR. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
39. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1364-72.
40. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Guillosson JJ, Kantelip JP, Arock M. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clin Exp Allergy* 2001;31:694-704.
41. Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004;34:328-31.
42. Jutel M, Akdis M, Budak F, Ebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.

43. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
44. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
45. Kowalski ML. Systemic and specific treatment for a global disease: allergen immunotherapy revisited. *Allergy* 2006;61:791-5.
46. Bousquet J, van CP, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.
47. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
48. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
49. Pajno GB, Barberio G, De LF, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
50. GINA. GINA Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. www.ginaasthma.com. GINA Workshop Report 2005.
51. Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:159-66.
52. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.

53. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:473-9.
54. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
55. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
56. Norman PS, Winkenwerder WL, Lichtenstein LM. Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E: comparisons with whole pollen extract and placebos. *J Allergy* 1968;42:93-108.
57. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
58. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001;56:301-6.
59. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:264-8.
60. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.
61. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with Cladosporium. *Allergy* 1988;43:60-70.
62. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989;44:330-5.

63. Alvarez-Cuesta E, Cuesta-Herranz J, Puyana-Ruiz J, Cuesta-Herranz C, Blanco-Quiros A. Monoclonal antibody-standardized cat extract immunotherapy: risk-benefit effects from a double-blind placebo study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:556-66.
64. Des Roches A., Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
65. Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51:216-25.
66. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35.
67. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:38-42.
68. Armentia A, Martin-Santos JM, Quintero A, Fernandez A, Barber D, Alonso E, et al. Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1990;65:265-72.
69. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P, Martin S, Barber D, Cuesta J, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:985-94.
70. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, Bilo MB, Leynadier F, Fuchs T, et al. Specific Immunotherapy with Standardized Latex Extract versus Placebo in Latex-Allergic Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:369-76.
71. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:147-58.
72. Bousquet J, Muller UR, Dreborg S, Jarisch R, Malling HJ, Mosbech H, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987;42:401-13.

73. Iglesias-Cadarso A, Hernandez-Weigand P, Reano M, Herrera I, Sanchez-Morillas L, Perez-Pimiento A. A prospective safety study of allergen immunotherapy in daily clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:278-83.
74. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993;48:450-3.
75. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
76. Alvarez-Cuesta E, Beristain Uргуiza A. Inmunoterapia y Desensibilización. In: SEAIC, editor. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo II. Inmunopatología general*. 1ª ed. Luzán 5, SA; 1995. p. 515-80.
77. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986;56:331-4.
78. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:840-3.
79. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567-78.
80. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993;14:347-50.
81. Acero S, Tabar AI, Garcia-Figueroa BE, Echechipia S, Olaguibel JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1999;14:133-7.
82. Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. Clustered immunotherapy with Yellow Jacket venom. Evaluation of the influence of time interval on in vivo and in vitro parameters. *Allergy* 1985;40:373-83.

83. González de la Cuesta C, Feijoo R. Tolerancia de extractos desensibilizantes en una Unidad de Inmunoterapia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11:93-8.
84. Lizaso MT, Martín S, Garcia-Figueroa BE, Echechipia S, Olaguibel JM, Muro MD, et al. Tolerancia de la administración de un extracto estandarizado de *Alternaria Tenuis* en Rinitis y Asma bronquial en una Unidad de Inmunoterapia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1994;9:96.
85. Committee on Safety on Medicines. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:948.
86. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
87. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
88. Umetsu DT, Hahn JS, Perez-Atayde AR, Geha RS. Serum sickness triggered by anaphylaxis: a complication of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:713-8.
89. Sanchez-Morillas L, Reano MM, Iglesias CA, Perez PA, Rodriguez MM, Dominguez Lazaro AR. Vasculitis during immunotherapy treatment in a patient with allergy to *Cupressus arizonica*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:333-4.
90. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980;68:479-85.
91. Quirce S, Fernandez RM, Losada E, de la HB, Fraj J, Alvarez CE. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy* 1992;47:343-5.
92. Cabrera GE, Citera G, Gutierrez M, Scopelitis E, Espinoza LR. Digital vasculitis following allergic desensitization treatment. *J Rheumatol* 1993;20:1970-2.
93. Karakaya G, Sahin S, Fuat KA. Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:276-8.

94. Levinson AI, Summers RJ, Lawley TJ, Evans R, III, Frank MM. Evaluation of the adverse effects of long-term hyposensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:109-14.
95. Stein MR, Brown GL, Lima JE, Nelson HS, Carr RI. A laboratory evaluation of immune complexes in patients on inhalant immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:211-6.
96. Leonart R, Garcia-Patos V, Cerdá M, Alomar A, Olivé A, Cistero-Bahima A. Sensibilización a Aluminio en pacientes con Inmunoterapia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990;5:93-5.
97. Hindsen M. Contact allergy to aluminium in patients hyposensitized with aluminium-containing hyposensitizing extracts. *Contact Dermatitis* 2005;53:301-2.
98. Vervloet D, Khairallah E, Arnaud A, Charpin J. A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin Allergy* 1980;10:59-64.
99. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S330-S334.
100. Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1745-9.
101. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Ohno Y, et al. Risk factors for adverse systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized *Dermatophagoides farinae* extracts. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:113-7.
102. Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Echechipia S, Olaguibel JM, Rodriguez A. Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:327-33.
103. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-4.
104. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Jr., Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-6.

105. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797-802.
106. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:1005-10.
107. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:775-80.
108. Businco L, Zannino L, Cantani A, Corrias A, Fiocchi A, La RM. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:44-7.
109. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA, Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;71:557-62.
110. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1423-9.
111. Vidal Pan C, Fernández-Távora L. Inmunoterapia cluster con extracto depot de Dermatophagoides. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997;12:351-5.
112. Fernandez-Tavora L, Moreno C, Martin S, Rico P. The optimal immunotherapy cluster schedule in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:193-201.
113. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:865-70.
114. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker

- drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:407-11.
115. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606-10.
116. Winther L, Arned J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
117. Toubi E, Kessel A, Blant A, Golan TD. Follow-up after systemic adverse reactions of immunotherapy. *Allergy* 1999;54:617-20.
118. Ostergaard PA, Kaad PH, Kristensen T. A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy* 1986;41:588-93.
119. Osterballe O. Side effects during immunotherapy with purified grass pollen extracts. *Allergy* 1982;37:553-62.
120. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33.
121. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:48-82.
122. Carreira J, Lombardero M, Ventas P. New developments in in vitro methods. Quantification of clinically relevant allergens in mass units. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1994:155-64.
123. Marsh DG, Norman PS, Roebber M, Lichtenstein LM. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. III. Preparation of ragweed pollen allergoids by aldehyde modification in two steps. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:449-59.
124. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.

125. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-40.
126. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59-65.
127. Van Metre TE, Adkinson NF. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, editors. *Allergy: Principles and practice*. 3rd ed. ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1988. p. 1327-43.
128. Parmiani S, Fernandez TL, Moreno C, Guardia P, Rico P. Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:283-91.
129. Serrano P, Algorta J, Martinez A, Gonzalez-Quevedo T, Velazquez E, Diaz M. Prospective safety study of immunotherapy administered in a cluster schedule. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:312-9.
130. Guardia P, Moreno C, Justicia JL, Conde J, Cimarra M, Diaz M, et al. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:271-7.
131. Tabar AI, Fernandez-Tavora L, Alonso R, Castillo R, Cistero-Bahima A, de IT-M, et al. Tolerance of a cluster schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:193-7.
132. Mauro M, Russello M, Alesina R, Sillano V, Alessandrini A, Dama A, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one. *Allerg Immunol (Paris)* 2006;38:31-4.
133. Senna G, Crivellaro MA, Bonadonna P, Dama AR, Schiappoli M, Passalacqua. Optimal dosing of allergen immunotherapy: efficacy, safety, long-lasting effect. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35:386-92.
134. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.

Bibliografía

135. Alvarez González A, Delgado Fernández I, Iglesias-Cadarso A. Software para la gestión de Unidades de Inmunoterapia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1996;11:300.
136. Iglesias-Cadarso A. Letter to the editor. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:76.
137. Moreno C, Fernandez-Tavora L, Justicia JL, Cabezas N, Vidal Pan C. Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria Tenuis*. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:133-37.
138. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán 5,S.A.de Ediciones; 2006.
139. *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España.* Madrid: Nilo Industria Gráfica; 1995.
140. Caballero Martínez F. Características generales de la muestra: descripción sociodemográfica y sanitaria de la población de estudio. In: SEAIC y Schering-Plough, editor. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán 5,S.A.de Ediciones; 2006. p. 69-106.
141. Quirce S. Asma. In: SEAIC y Schering-Plough, editor. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán 5,S.A.de Ediciones; 2006. p. 133-60.
142. M.Gutiérrez, C.Sáenz, E.Aránguez, JM.Ordóñez. Polen atmosférico en la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Salud. Comunidad de Madrid; 2001.
143. Navarro Pulido AM. Rinitis. In: SEAIC y Schering-Plough, editor. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán 5,S.A.de Ediciones; 2006. p. 107-32.
144. Tinkelman DG, Cole WQ, III, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:8-14.

145. Daza JC, Reyes L, Arenas A, Torres P, Miguel R, Guerra F. Tolerancia en niños de dos pautas de inmunoterapia con alternaria. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992;7:-61.
146. Levine MI. Systemic reactions to immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;63:209.
147. Gamboa P, Gonzalez G, Jauregui I, Jorro G, Molero I, Eseverri JL, et al. A prospective and multicenter safety-monitoring study of a short up-dosing schedule of immunotherapy with a mass-units-standardized extract of mites. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:13-7.
148. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Trusewych ZP, Rosenblatt CD, Summers RJ. Late systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:287-90.
149. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225-7.
150. Kinkade S. Do patients with local reactions to allergy shots require dosage reductions for subsequent injections? *J Fam Pract* 2001;50:202.

Bibliografía general

1. Sentís J, Pardell H, Cobo E, Canela J. Bioestadística (2ª ed.). Barcelona: Masson; 1995.
2. Argimon Payas JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica (2ª ed.). Madrid: Harcourt; 2000.
3. MacMahon B, Trichopoulos D. Epidemiología (2ª ed.). Madrid: Marbán Libros; 2001.
4. Garrido G. SPSS aplicado a las ciencias de la salud. Madrid: RA-MA editorial; 2002.
5. Pérez López C. Métodos estadísticos avanzados con SPSS. Madrid: Thomsom Editores Spain / Paraninfo; 2005.
6. Senra Valera A, Senra Valera MP. La tesis doctoral de medicina. Madrid: Díaz de Santos; 1995.
7. Curso práctico sobre metodología de investigación en alergia. Madrid: Astra-Zeneca Farmacéutica Spain SA y Luzan 5 SA; 2005.

